

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vokanamet 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita  
Vokanamet 50 mg/1000 mg pilloli miksijin b'rita  
Vokanamet 150 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita  
Vokanamet 150 mg/1000 mg pilloli miksijin b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### Vokanamet 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg ta' canagliflozin, u 850 mg ta' metformin hydrochloride.

### Vokanamet 50 mg/1000 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg ta' canagliflozin, u 1000 mg ta' metformin hydrochloride.

### Vokanamet 150 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg ta' canagliflozin, u 850 mg ta' metformin hydrochloride.

### Vokanamet 150 mg/1000 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg ta' canagliflozin, u 1000 mg ta' metformin hydrochloride.

Għal-lista ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

### Vokanamet 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

Il-pillola hija roża, għamla ta' kapsula, b'tul ta' 20 mm, terhi l-mediċina b'mod immedjat, miksija b'rita, u mnaqqxa b'"CM" fuq naħa waħda u "358" fuq in-naħa l-oħra.

### Vokanamet 50 mg/1000 mg pilloli miksijin b'rita

Il-pillola hija 'beige', għamla ta' kapsula, b'tul ta' 21 mm, terhi l-mediċina b'mod immedjat, miksija b'rita, u mnaqqxa b'"CM" fuq naħa waħda u "551" fuq in-naħa l-oħra.

### Vokanamet 150 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

Il-pillola hija safra ċara, għamla ta' kapsula, b'tul ta' 21 mm, terhi l-mediċina b'mod immedjat, miksija b'rita, u mnaqqxa b'"CM" fuq naħa waħda u "418" fuq in-naħa l-oħra.

### Vokanamet 150 mg/1000 mg pilloli miksijin b'rita

Il-pillola hija vjola, għamla ta' kapsula, b'tul ta' 22 mm, terhi l-mediċina b'mod immedjat, miksija b'rita, u mnaqqxa b'"CM" fuq naħa waħda u "611" fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Vokanamet hu indikat għall-użu fl-adulti minn età ta' 18-il sena 'l fuq b' dijabete mellitus tat-tip 2 biex jiżdied mad-dieta u l-eżerċizzju biex itejjeb il-kontroll glicemiku:

- f' pazjenti mhux ikkontrollati b' mod xieraq bl-ogħla doża ta' metformin waħdu li huma jistgħu jittolleraw
- f' pazjenti fuq l-ogħla doża ta' metformin li huma jistgħu jittolleraw flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jibaxxu l-glukożju inkluża l-insulina, meta dawn ma jipprovdux kontroll glicemiku xieraq (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5, u 5.1 għal dejta disponibbli dwar terapiji differenti miżjuda m'ohrajn).
- f' pazjenti li diġà qed jiġu kkurati bil-kombinazzjoni ta' canagliflozin u metformin bhala pilloli separati.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

*Adulti b'funzjoni renali normali (GFR ≥ 90 mL/min)*

Id-doża tat-terapija li tbaxxi l-glukożju b' Vokanamet għandha tiġi individwalizzata abbażi tal-iskeda attwali tal-pazjent, l-effettività u t-tollerabilità, bl-użu tad-doża rrakkomandata ta' 100 mg jew 300 mg ta' canagliflozin kuljum filwaqt li ma tinqabizx l-ogħla doża rrakkomandata ta' metformin kuljum mill-ħalq.

#### Għal pazjenti li mhumiex ikkontrollati b' mod xieraq bl-ogħla doża ttoherata ta' metformin

Għal pazjenti li mhumiex ikkontrollati b' mod xieraq b' metformin, id-doża tal-bidu rrakkomandata ta' Vokanamet għandha tipprovdi canagliflozin mogħti f' doża ta' 50 mg darbtejn kuljum flimkien mad-doża ta' metformin li tkun diġà qed tittiehed jew l-aktar doża terapewtika xierqa qrib tagħha. F' pazjenti li jkunu qed jittolleraw doża ta' Vokanamet li fiha canagliflozin 50 mg u għandhom bżonn kontroll glicemiku iktar strett, id-doża tista' tiżdied għal Vokanamet li fih 150 mg canagliflozin darbtejn kuljum (ara taħt u sezzjoni 4.4).

#### Għal pazjenti li qed jaqilbu minn pilloli separati ta' canagliflozin u metformin

Għal pazjenti li qed jaqilbu minn pilloli separati ta' canagliflozin u metformin, Vokanamet għandu jinbeda bl-istess doża totali ta' kuljum ta' canagliflozin u metformin li tkun diġà qed tittehed jew l-aktar doża terapewtika xierqa ta' metformin qrib tagħha.

Għandha titqies titrazzjoni tad-doża b' canagliflozin (miżjuda mal-ahjar doża ta' metformin) qabel ma l-pazjent jinqaleb fuq Vokanamet.

F' pazjenti li jkunu qed jittolleraw Vokanamet li fih canagliflozin 50 mg u għandhom bżonn kontroll glicemiku iktar strett, tista' titqies žieda fid-doża għal Vokanamet li fih canagliflozin 150 mg.

Għandu jkun hemm attenzjoni meta tiżdied id-doża ta' Vokanamet li fih minn 50 mg ta' canagliflozin sa 150 mg ta' canagliflozin f' pazjenti ≥ 75 sena, pazjenti magħrufa li għandhom mard kardjovaskulari, jew pazjenti oħra li għalihom id-dijuresi tal-bidu b' canagliflozin tista' tkun ta' riskju (ara sezzjoni 4.4). F' pazjenti b' xhieda ta' tnaqqis fil-volum, korrezzjoni ta' din il-kundizzjoni huwa rrakkomandat qabel ma jinbeda Vokanamet (ara sezzjoni 4.4).

Meta Vokanamet jintuża bhala terapija miżjuda mal-insulina jew ma' sustanza li tikkawża t-tnixxija tal-insulina (eż., sulphonylurea), doża aktar baxxa ta' insulina jew tas-sustanza li tikkawża t-tnixxija tal-insulina tista' titqies biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani (≥ 65 sena)*

Minhabba li parti minn metformin jitnehha mill-kilwa u pazjenti anzjani għandhom aktar mnejn ikollhom tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, Vokanamet għandu jintuża b'kawtela aktar ma tiżdied l-età. Valutazzjoni regolari tal-funzjoni tal-kliewi hija meħtieġa bħala għajjnuna biex tilqa' kontra aċidozi lattika assoċjata ma' metformin, b'mod partikolari f'pazjenti anzjani. Għandu jitqies ir-riskju ta' tnaqqis fil-volum assoċjat ma' canagliflozin (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Il-GFR għandha tiġi evalwata qabel jinbada t-trattament bi prodotti li jkun fihom metformin u mill-inqas kull sena wara dan. F'pazjenti b'riskju akbar ta' aktar progressjoni ta' indeboliment renali u fl-anzjani, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata b'mod aktar frekwenti, eż. kull 3-6 xhur.

Id-doża massima ta' kuljum ta' metformin preferibbilment għandha tinqasam fi 2-3 doži kuljum. F'pazjenti b'GFR <60 mL/min fatturi li jistgħu jzidu r-riskju ta' aċidozi lattika (ara sezzjoni 4.4) għandhom jiġu analizzati qabel ma jiġi kkunsidrat il-bidu ta' metformin.

Jekk ma tkunx disponibbli qawwa adegwata ta' Vokanamet, għandhom jiġu użati monokomponenti individwali minflok il-kombinazzjoni ta' doża fissa.

GFR mL/min	Metformin	Canagliflozin
60-89	Doża massima ta' kuljum hi 3000 mg F'konnessjoni ma' funzjoni renali li qed tonqos, jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża.	Doża totali massima ta' kuljum hi 300 mg.
45-59	Doża massima ta' kuljum hi 2000 mg L-ogħla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.	Canagliflozin m'għandux jinbada. Il-pazjenti li jittolleraw canagliflozin jistgħu jkomplu jużawh bid-doża totali massima ta' kuljum ta' 100 mg.
30-44	Doża massima ta' kuljum hi 1000 mg. L-ogħla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.	Canagliflozin m'għandux jintuża.
< 30	Metformin huwa kontraindikata.	Canagliflozin ma ġiex studjat f'indeboliment sever tal-kliewi.

#### *Indeboliment tal-fwied*

Vokanamet mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minhabba s-sustanza attiva metformin (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2). Ma hemm l-ebda esperjenza klinika b'Vokanamet f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Vokanamet fit-tfal li għandhom taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jinġhata

#### *Għal użu mill-halq*

Vokanamet għandu jittiehed mill-halq darbtejn kuljum mal-ikel biex jitnaqqsu l-effetti gastrointestinali mhux mixtieqa assoċjati ma' metformin. Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ.

Jekk tinqabeż doża, hija għandha tittiehed malli l-pazjent jiftakar hlief jekk ikun kwazi wasal il-hin għad-doża li jkun imiss li f'dak il-każ il-pazjenti għandhom jaqbzu id-doża li jkunu nsew jiehdu u jiehdu l-medicina fil-hin regolari skedat li jkun imiss.

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti (ara sezzjoni 6.1);
- Kull tip ta' aċidozi metabolika akuta (bħal aċidozi lattika, ketoaċidozi dijabetika);
- Stat dijabetiku ta' qabel il-koma;
- Insuffiċjenza renali severa (GFR <30 mL/min) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4);
- Kundizzjonijiet akuti li għandhom il-possibbiltà li jibdlu l-funzjoni tal-kliewi bħal: deidratazzjoni, infezzjoni qawwija, xokk (ara sezzjoni 4.4);
- Mard akut jew kroniku li jista' jikkawża nuqqas ta' provvista ta' ossiġnu lit-tessuti bħal: insuffiċjenza kardijaka jew respiratorja, infart mijokardijaku riċenti, xokk;
- Indeboliment tal-fwied, intossikazzjoni akuta bl-alkohol, alkoħoliżmu (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

#### Ġenerali

Vokanamet ma għiex studjat f'pazjenti b' dijabete tat-tip 1 u għalhekk mhuwiex rakkomandat biex jintuża f'dawn il-pazjenti.

#### Aċidozi lattika

Aċidozi lattika, komplikazzjoni metabolika rari ħafna izda serja, il-biċċa l-kbira sseħħ ma' aggravar akut tal-funzjoni renali jew mard kardjorespiratorju jew sepsi. Akkumulazzjoni ta' metformin isseħħ ma' aggravar akut tal-funzjoni renali u żżid ir-riskju ta' aċidozi lattika.

F'każ ta' deidratazzjoni (dijarea severa jew rimettar, deni jew tnaqqis fit-tehid ta' fluwidu), Vokanamet għandu jitwaqqaf b'mod temporanju u huwa rakkomandat kuntatt ma' professjonist fil-kura tas-saħħa.

Prodotti mediċinali li jistgħu jfixxlu l-funzjoni renali b'mod akut (bħal sustanzi kontra l-pressjoni għolja, diuretiki u NSAIDs) għandhom jinbdew b'kawtela f'pazjenti ttrattati b'Vokanamet. Fatturi oħra ta' riskju għal aċidozi lattika huma konsum eċċessiv ta' alkoħol, insuffiċjenza epatika, dijabete ikkontrollata b'mod mhux adegwat, ketozi, sawm fit-tul u kwalunkwe kundizzjoni assoċjata ma' nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti, kif ukoll l-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw aċidozi lattika (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Pazjenti u/jew dawk li jikkurawhom għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju ta' aċidozi lattika. Aċidozi lattika hija kkaratterizzata minn qtugħ ta' nifs aċidotiku, uġiġħ addominali, bugħawwieġ fil-muskoli, astenija u ipotermija segwiti minn koma. F'każ ta' sintomi suspettati, il-pazjent għandu jieqaf jieħu Vokanamet u jfittex attenzjoni medika immedjata. Sejbiet dijanjostiċi tal-laboratorju huma tnaqqis fil-pH tad-demem (< 7.35), żieda fil-livelli ta' lactate fil-plażma (>5 mmol/L) u żieda fl-*anion gap* u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate.

Għandu jitqies ir-riskju ta' aċidozi lattika f'każ ta' sinjali mhux speċifiċi bħal bugħawwiġijiet fil-muskoli b'disturbi diġestivi bħal uġiġħ fl-addome u astenja qawwija.

#### Funzjoni tal-kliewi

Il-GFR għandu jiġi stmat qabel il-bidu tat-trattament u b'mod regolari minn hemm 'il quddiem (ara sezzjoni 4.2).

Tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi f'pazjenti anzjani hija frekwenti u mingħajr sintomi. Għandu jkun hemm kawtela speċjali f'sitwazzjonijiet fejn il-funzjoni tal-kliewi tista' tiġi indebolita; per eżempju meta tinbeda terapija kontra l-pressjoni għolja jew terapija diuretika u meta tinbeda kura b'mediċina kontra l-infjammazzjoni li mhix steroid (NSAID - *non-steroidal anti-inflammatory drug*).

L-effikaċġa ta' canagliflozin hija dipendenti fuq il-funzjoni tal-kliwi u l-effikaċġa tonqos f'pazjenti li għandhom indeboliment moderat tal-kliwi u x'aktarx tkun assenti f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (ara sezzjoni 4.2).

F'pazjenti b'GFR < 60 mL/min, kienet irrappurtata inċidenza akbar ta' reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tnaqqis fil-volum (eż., sturdament skont il-pożizzjoni, pressjoni baxxa ortostatika, pressjoni baxxa), b'mod partikolari bid-doża ta' 300 mg. Minbarra dan, f'pazjenti b'hal dawn kienu rrapportati aktar avvenimenti ta' livelli oghla ta' potassium u židiet akbar fil-kreatinina tas-serum u fin-nitroġenu tal-urea fid-demm (BUN - *blood urea nitrogen*) (ara sezzjoni 4.8).

Għalhekk, id-doża ta' canagliflozin għandha tiġi limitata għal 100 mg kuljum f'pazjenti b'GFR < 60 mL/min u canagliflozin m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliwi (GFR < 45 mL/min b'mod persistenti, ara sezzjoni 4.2). Canagliflozin ma għiex studjat f'indeboliment sever tal-kliwi (GFR < 30 mL/min) jew ESRD.

#### Għoti ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati

Għoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati jista' jwassal għal nefropatija kkawżata mill-kuntrast, li twassal għal akkumulazzjoni ta' metformin u riskju akbar ta' aċidożi lattika. Vokanamet għandu jitwaqqaf qabel jew fil-hin tal-proċedura tat-tehid tal-immagni u m'għandux jerġa' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun għet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

#### Kirurgija

Minhabba li Vokanamet fih metformin, Vokanamet għandu jitwaqqaf fil-hin ta' kirurgija taht anestesija ġenerali, fis-sinla tad-dahar jew epidurali. It-terapija tista' terġa' tinbeda mill-ġdid mhux qabel 48 siegħa wara l-kirurgija jew wara li tinbeda mill-ġdid nutrizzjoni orali u bil-patt li l-funzjoni renali tkun għet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli.

#### Użu f'pazjenti b'riskju ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum

Minhabba l-mod kif jahdem, canagliflozin, billi jżid it-tnehhija tal-glukożju fl-awrina (UGE - *urinary glucose excretion*) jinduċi dijuresi osmotika, li tista' tnaqqas il-volum intravaskulari u tbaxxi l-pressjoni (ara sezzjoni 5.1). Fi studji kliniċi kkontrollati ta' canagliflozin, židiet fir-reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum (eż., sturdament mal-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika, jew pressjoni baxxa) deheru b'mod aktar komuni bid-doża ta' 300 mg kuljum u sehhew l-aktar frekwenti fl-ewwel tliet xhur (ara sezzjoni 4.8).

Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti fejn tnaqqis fil-pressjoni ikkawżat minn canagliflozin jista' jkun ta' riskju għalihom, b'hal f'pazjenti magħrufa li għandhom mard tal-qalb, pazjenti li qegħdin fuq terapija kontra l-pressjoni għolja bi storja ta' pressjoni baxxa, pazjenti fuq dijuretici, jew pazjenti anzjani (età ≥ 65 sena) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Minhabba tnaqqis fil-volum, ġeneralment deher tnaqqis zgħir medju fl-GFR fi żmien l-ewwel 6 ġimgħat mill-bidu tal-kura b'canagliflozin. F'pazjenti suxxettibbli għal tnaqqis akbar fil-volum intravaskulari kif spjegat fuq, xi drabi deher tnaqqis ikbar fl-GFR (> 30%), li sussegwentement tjeib, u b'mod mhux frekwenti kien jehtieg twaqqif tal-kura b'canagliflozin. (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandu jingħatalhom parir biex jirrapportaw sintomi ta' tnaqqis fil-volum. Canagliflozin mhuwiex rakkomandat biex jintuża f'pazjenti li qed jirċievu dijuretici 'loop' (ara sezzjoni 4.5) jew li għandhom tnaqqis fil-volum, eż., minhabba mard akut (b'hal fil-każ ta' mard gastrointestinali).

Għal pazjenti li qegħdin jirċievu Vokanamet, f'każ ta' kondizzjonijiet interkurrenti li jistgħu jwasslu għal tnaqqis ta' volum (b'hal fil-każ ta' mard gastrointestinali), huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-istat tal-volum (eż., eżami fiżiku, kejl tal-pressjoni, testijiet tal-laboratorju inkluż testijiet tal-funzjoni tal-kliwi), u tal-elettroliti fis-serum. Twaqqif temporanju tal-kura b'Vokanamet jista' jitqies f'pazjenti li jżviluppaw tnaqqis fil-volum waqt li jkunu fuq terapija b'Vokanamet sakemm il-kundizzjoni tiġi rregolata. Jekk jitwaqqaf, għandu jitqies monitoraġġ aktar frekwenti tal-glukożju.

### Ketoacidozi tad-dijabete

Każijiet rari ta' ketoacidozi tad-dijabete (DKA - *diabetic ketoacidosis*), inkluż każijiet ta' theddida għall-ħajja u fatali, ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'inibituri ta' SGLT2, inkluż b'canagliflozin. F'numru ta' każijiet, il-preżentazzjoni tal-kundizzjoni ma kinitx tipika b'żieda moderata ta' inqas minn 14 mmol/L (250 mg/dl) biss fil-valuri tal-glukożju fid-dem. Mhuwiew magħruf jekk huwiew aktar probabbli li DKA isseħħ b'dozi oghla ta' canagliflozin.

Ir-riskju ta' ketoacidozi tad-dijabete għandu jitqies f'każ ta' sintomi mhux speċifiċi bħal nawsjja, rimettar, anoreksja, ugiġh fiż-żaqq, għatx eċċessiv, diffikultà bit-teħid tan-nifs, konfużjoni, xejra ta' gheja jew nġhas mhux tas-soltu. Il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati għal ketoacidozi immedjatement jekk isehhu dawn is-sintomi, irrispettivament mill-livell tal-glukożju u glukozju fid-dem tagħhom.

F'pazjenti fejn DKA tkun issuspettata jew iddijanostikata, it-trattament b'Vokanamet għandu jitwaqqaf immedjatement.

It-trattament għandu jitwaqqaf għal ftit żmien f'pazjenti li jiddaħhlu l-isptar għal operazzjonijiet serji jew b'mard mediku serju akut. Fiż-żewġ każijiet, it-trattament b'Vokanamet jista' jinbeda mill-ġdid ladarba l-kondizzjoni tal-pazjent tistabbilixxi.

Qabel jinbeda Vokanamet, għandhom jitqiesu fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu jippreddisponu għal ketoacidozi.

Il-pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju akbar għal DKA jinkludu pazjenti b'riserva baxxa ta' funzjoni taċċelluli beta (eż., pazjenti b'dijabete tat-tip 2 b'peptide C baxx jew dijabete awtoimmuni latenti fl-adulti (LADA - *latent autoimmune diabetes in adults*) jew pazjenti bi storja ta' pankreatite), pazjenti b'kundizzjonijiet li jwasslu għal ammont ristrett fl-ikel li jittiekel jew deidratazzjoni severa, pazjenti li għalihom id-dozi tal-insulina jiġu mnaqqsa u pazjenti b'żieda fil-ħtieġa għall-insulina minħabba mard mediku akut, operazzjoni jew abbuż tal-alkohol. Inibituri ta' SGLT2 għandhom jintużaw b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

Il-bidu mill-ġdid ta' trattament b'inibitur ta' SGLT2 f'pazjenti li kellhom DKA qabel waqt li kienu fuq trattament b'inibitur ta' SGLT2 mhuwiew irrakkomandat hliet jekk jiġi identifikat u riżolt fattur iehor ċar li jkun ppreċipita dan.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' canagliflozin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 1 ma ġewx stabbiliti u Vokanamet m'għandux jintuża għat-trattament ta' pazjenti b'dijabete tat-tip 1. Dejta limitata minn provi kliniċi tissuggerixxi li DKA isseħħ bi frekwenza komuni meta pazjenti b'dijabete tat-tip 1 jiġu ttrattati b'inibituri ta' SGLT2.

### Livelli oghla ta' ematokrit

Kienet osservata zieda fl-ematokrit b'kura b'canagliflozin (ara sezzjoni 4.8); għalhekk, hija meħtieġa l-kawtela f'pazjenti li diġà għandhom livelli għolja ta' ematokrit.

### Anzjani (età ≥ 65 sena)

Pazjenti anzjani jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' tnaqqis fil-volum, għandhom aktar mnejn li jkunu kkurati b'dijuretiki, u li jkollhom funzjoni indebolita tal-kliewi. F'pazjenti li għandhom ≥ 75 sena, kienet irrappurtata incidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi assoċjata ma' tnaqqis fil-volum (eż., sturdament mal-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika, pressjoni baxxa) b'kura b'canagliflozin. Barra dan, f'pazjenti bħal dawn kien irrappurtat tnaqqis ikbar fl-GFR (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

### Infezzjonijiet mikotiċi tal-ġenitali

F'konsistenza mal-mekkanizmu ta' inibizzjoni tal-kotrasportatur 2 ta' *sodium* u glukozju (SGLT2 - *sodium glukozju co-transporter 2*) b'żieda fil-UGE, kienet irrappurtata kandidjasi vulvovaginali fin-nisa u balanite jew balanopostite fl-irġiel fi provi kliniċi b'canagliflozin (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti rġiel u nisa bi storja ta' infezzjonijiet mikotiċi tal-ġenitali kellhom aktar mnejn jiżviluppaw infezzjoni. Balanite jew balanopostite sehhet primarjament f'pazjenti rġiel mhux ċirkonċiżi. F'ċirkostanzi rari,

kienet irrappurtata fimosi u xi drabi saret ċirkonċijjoni. Il-biċċa l-kbira ta' infezzjonijiet mikotiċi tal-ġenitali kienu kkurati b'kura topikali kontra l-fungu, ordnata minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa jew li biha l-persuni kkuraw lilhom infushom filwaqt li komplew kura b'Vokanamet.

#### Amputazzjonijiet fir-riġel

Fi studji kliniċi fit-tul, li għadhom għaddejnin, ta' canagliflozin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 b'mard kardjovaskulari (CVD, *cardiovascular disease*) jew f'riskju kbir ta' CVD, għet osservata zieda fil-kazijiet ta' amputazzjonijiet fir-riġel (l-aktar ta' saba' tas-sieq) f'pazjenti ttrattati b'canagliflozin.

Minhabba li l-mekkaniżmu li jikkawża dan ma għex ippruvat, fatturi ta' riskju, apparti mill-fatturi ta' riskju ġenerali, għall-amputazzjoni mhumiex magħrufa. Madankollu, bħala miżuri ta' prekawzjoni, għandu jitqies li pazjenti f'riskju akbar għal avvenimenti ta' amputazzjoni jiġu mmonitorjati b'attenzjoni u jingħataw pariri professjonali dwar l-importanza ta' kura ta' prevenzjoni bħala rutina fis-saqajn u li jzommu idratazzjoni adegwata. Għandu jitqies ukoll it-twaqqif tat-trattament b'canagliflozin f'pazjenti li jiżviluppaw avvenimenti li jiġu qabel l-amputazzjoni bħal ulċera fil-ġilda tar-riġel, infezzjoni, osteomijelite jew kankrena fir-riġel.

#### Insuffiċjenza tal-qalb

Esperjenza fil-klassi III tal-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York (NYHA - *New York Heart Association*) hija limitata, u ma hemm l-ebda esperjenza fi studji kliniċi b'canagliflozin fil-klassi IV ta' NYHA.

#### Stimi tal-awrina fil-laboratorju

Minhabba l-mod kif jaħdem canagliflozin, pazjenti li jieħdu Vokanamet ikollhom riżultat pożittiv għall-glukożju fl-awrina tagħhom.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

Ma sarux studji dwar interazzjonijiet farmakokinetiċi tal-mediċina b'Vokanamet; madankollu, studji bħal dawn saru bis-sustanzi attivi individwali (canagliflozin u metformin). L-ghoti ta' canagliflozin (300 mg darba kuljum) flimkien ma' metformin (2000 mg darba kuljum) ma kellu l-ebda effett rilevanti b'mod kliniku fuq il-farmakokinetika kemm ta' canagliflozin kif ukoll ta' metformin.

## CANAGLIFLOZIN

#### Interazzjonijiet farmakodinamiċi

##### Dijuretiċi

Canagliflozin jista' jżid mal-effett tad-dijuretiċi u jista' jżid ir-riskju ta' deidratazzjoni u pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4.4).

Canagliflozin mhuwiex irrakkomandat biex jintuża f'pazjenti li qed jieħdu dijuretiċi *loop*.

##### L-insulina u sustanzi li jikkawżaw it-tnixxija tal-insulina

L-insulina u sustanzi li jikkawżaw it-tnixxija tal-insulina, bħal ma huma sulphonylureas, jistgħu jikkawżaw ipoglicemija. Għalhekk, tista' tkun tinhtieg doża aktar baxxa tal-insulina jew tas-sustanza li tikkawża t-tnixxija tal-insulina sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija meta jintużaw flimkien ma' Vokanamet (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

#### Interazzjonijiet farmakokinetiċi

##### Effetti ta' prodotti mediċinali ohra fuq canagliflozin

Il-metaboliżmu ta' canagliflozin isehh primarjament permezz ta' konjugazzjoni tal-glukuronajd medjata minn UDP *glucuronosyl transferase* 1A9 (UGT1A9) u 2B4 (UGT2B4). Canagliflozin huwa ttrasportat mill-glikoproteina-P (P-gp) u mill-Proteina ta' Reżistenza tal-Kanċer tas-Sider (BCRP - *Breast Cancer Resistance Protein*).

Indutturi tal-enzimi (bħal St. John's wort [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturati, phenytoin, carbamazepine, ritonavir, efavirenz) jistgħu jikkawżaw tnaqqis fl-esponiment għal canagliflozin. Wara



għoti ta' canagliflozin ma' rifampicin (induttur ta' diversi trasportaturi attivi u enzimi li jimmetabolizzaw il-medicini), kien osservat tnaqqis ta' 51% u 28% fl-esponiment sistemiku (żona taħt il-kurva, AUC - *area under the curve*) għal canagliflozin u fl-oghla konċentrazzjoni ( $C_{max}$ ) ta' canagliflozin. Dan it-tnaqqis fl-esponiment għal canagliflozin jista' jnaqqas l-effikaċja.

Jekk induttur kombinat ta' dawn l-enzimi UGT u l-proteini tat-trasport għandu jingħata flimkien ma' canagliflozin, ikun xieraq monitoraġġ tal-kontroll glicemiku biex jiġi stmat ir-rispons għal canagliflozin. Jekk induttur ta' dawn l-enzimi UGT jkollu jingħata flimkien ma' canagliflozin, għandha titqies zieda fid-doża għal Vokanamet li fih 150 mg darbtejn kuljum jekk f'dak iż-żmien il-pazjenti jkunu qed jittolleraw canagliflozin 50 mg darbtejn kuljum, u jkunu jeħtieġu kontroll glicemiku addizzjonali (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Hemm possibbiltà li cholestyramine jnaqqas l-esponiment għal canagliflozin. L-għoti tad-doża ta' canagliflozin għandu jseħħ mill-inqas siegħa qabel jew 4-6 siegħat wara l-għoti ta' sekwestratur tal-aċidu tal-bili biex jitnaqqas it-tfixkil li jista' jkun hemm fl-assorbiment tagħhom.

Studji ta' interazzjoni jissuggerixxu li l-farmakokinetika ta' canagliflozin ma tinbidilx b' metformin, hydrochlorothiazide, kontraċettivi mill-halq (ethinyl estradiol u levonorgestrol), ciclosporin, u/jew probenecid.

#### Effetti ta' canagliflozin fuq prodotti mediċinali oħra

##### *Digoxin*

Il-kombinazzjoni ta' canagliflozin 300 mg darba kuljum għal 7 ijiem ma' doża waħda ta' digoxin 0.5 mg segwita minn 0.25 mg kuljum għal 6 ijiem wasslet għal zieda ta' 20% fl-AUC u zieda ta' 36% fis- $C_{max}$  ta' digoxin, probabbilment minhabba inibizzjoni ta' P-gp. Canagliflozin kien osservat li jinibixxi P-gp *in vitro*. Pazjenti li qed jieħdu digoxin jew glikoċidi oħrajn tal-qalb (eż., digitoxin) għandhom jiġu mmonitorjati b'mod xieraq.

##### *Dabigatran*

L-effett tal-għoti flimkien ta' canagliflozin (inibitur dgħajjed ta' P-gp) fuq dabigatran etexilate (sottostrat ta' P-gp) ma ġiex studjat. Minhabba li konċentrazzjonijiet ta' dabigatran jistgħu jizjedu fil-preżenza ta' canagliflozin, għandu jkun hemm monitoraġġ (wiehed ifittex sinjali ta' fsada jew anemija) meta dabigatran jingħata flimkien ma' canagliflozin.

##### *Simvastatin*

Il-kombinazzjoni ta' canagliflozin 300 mg darba kuljum għal 6 ijiem ma' doża waħda ta' simvastatin (sottostrat ta' CYP3A4) 40 mg wasslet għal zieda ta' 12% fl-AUC u zieda ta' 9% fis- $C_{max}$  ta' simvastatin u zieda ta' 18% fl-AUC u zieda ta' 26% fis- $C_{max}$  tal-aċidu ta' simvastatin. Iż-żidiet fl-esponimenti għal simvastatin u l-aċidu ta' simvastatin mhumiex meqjusa rilevanti b'mod kliniku.

Ma tistax tiġi eskluża inibizzjoni ta' BCRP b' canagliflozin fil-livell tal-intestini u għalhekk tista' sseħħ zieda fl-esponiment għall-prodotti mediċinali ttrasportati minn BCRP, eż., ċerti statins bħal rosuvastatin u xi prodotti mediċinali ta' kontra l-kanċer.

Fi studji ta' interazzjoni, canagliflozin fl-istat fiss ma kellu l-ebda effett rilevanti b'mod kliniku fuq il-farmakokinetika ta' metformin, kontraċettivi mill-halq (ethinyl estradiol u levonorgestrol), glibenclamide, paracetamol, hydrochlorothiazide, jew warfarin.

#### Interferenza bejn il-medicina/test tal-laboratorju

##### Assaġġ 1,5-AG

Židiet fit-tneħħija tal-glukożju fl-awrina b' canagliflozin jistgħu jnaqqsu l-livelli ta' 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) b'mod falz u b'hekk kejl ta' 1,5-AG ma jkunx affidabbli biex jiġi stmat il-kontroll glicemiku. Għalhekk, assaġġi ta' 1,5-AG m'għandhomx jintużaw għal stima ta' kontroll glicemiku f'pazjenti fuq Vokanamet. Għal aktar dettall, jista' jkun għaqli li tikkuntattja l-manifattur speċifiku tal-assaġġ 1,5-AG.

## METFORMIN

### Użu fl-istess waqt mhuwiex rakkomandat

#### Alkoħol

Intossikazzjoni bl-alkoħol hija assoċjata ma' riskju akbar ta' aċidożi lattika (b'mod partikulari f'kazijiet ta' sawm, malnutrizzjoni jew indeboliment epatiku) minhabba s-sustanza attiva metformin ta' Vokanamet (ara sezzjoni 4.4). Għandu jiġi evitat il-konsum tal-alkoħol u ta' prodotti mediċinali li fihom l-alkoħol.

#### Sustanzi ta' kuntrast jodinati

Għoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati fi studji radjoloġiċi jista' jwassal għal insuffiċjenza tal-kliwi li twassal għal akkumulazzjoni ta' metformin u riskju ta' aċidożi lattika. Għalhekk, Vokanamet għandu jitwaqqaf qabel jew fil-hin tal-proċedura tat-teħid tal-immagħni u m'għandux jerġa' jinbada qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun għet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

#### Prodotti mediċinali katjonici

Prodotti mediċinali katjonici li jiġu eliminati permezz ta' sekrezzjoni mit-tubuli tal-kilwa (eż., cimetidine) jista' jkollhom interazzjoni ma' metformin billi jikkompetu għall-istess sistemi tubulari tal-kliwi għat-trasport. Studju li sar f'seba' voluntiera normali f'saħħithom wera li cimetidine, mogħti bħala 400 mg darbtejn kuljum, zied l-AUC ta' metformin b'50% u  $C_{max}$  b'81%. Għalhekk, għandhom jitqiesu monitoraġġ mill-qrib tal-kontroll glicemiku, aġġustament tad-doża fil-pożoloġija rakkomandata u tibdil fil-kura tad-dijabete meta prodotti mediċinali katjonici li jiġu eliminati permezz ta' sekrezzjoni mit-tubuli tal-kilwa jingħataw fl-istess waqt (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

#### Tahlitiet li jeħtieġu prekawzjonijiet għall-użu

Xi prodotti mediċinali jistgħu jaffettwaw il-funzjoni renali b'mod ħazin u dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika, eż. NSAIDs, inkluzi inibituri selettivi ta' cyclo-oxygenase (COX) II, inibituri ta' ACE, antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II u dijuretiċi, speċjalment dijuretiċi *loop*. Meta tibda jew tuża prodotti bħal dawn flimkien ma' Vokanamet, huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali.

Glukokortikoidi (mogħtija mir-rota sistemika jew lokali), agonisti ta' beta 2, u dijuretiċi minnhom infushom għandhom attività iperglicemika. Il-pazjent għandu jiġi infurmat u għandu jkun hemm monitoraġġ aktar frekwenti tal-glukożju fid-dem, speċjalment fil-bidu tal-kura bi prodotti mediċinali bħal dawn. Jekk meħtieġ, id-doża tal-prodotti mediċinali li jibaxxu l-glukożju għandha tiġi aġġustata waqt it-terapija bil-prodott mediċinali l-iehor u meta dan jitwaqqaf.

Minhabba li għandhom il-kapaċità li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliwi, id-dijuretiċi (speċjalment id-dijuretiċi *loop*) jistgħu jżidu r-riskju ta' aċidożi lattika assoċjata ma' metformin.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

M'hemmx dejta mill-użu ta' canagliflozin wahdu jew Vokanamet f'nisa tqal. Studji f'annimali b'canagliflozin urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Dejta limitata mill-użu ta' metformin f'nisa tqal ma turix zieda fir-riskju ta' difetti serji tat-twelid. Studji f'annimali ma jurux effetti ħziena fuq it-tqala, l-iżvilupp tal-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Vokanamet m'għandux jingħata waqt it-tqala. Meta wiehed jiskopri li hemm tqala, kura b'Vokanamet għandha titwaqqaf.

### Treddigh

Ma saru l-ebda studji bis-sustanzi kkombinati attivi ta' Vokanamet f'annimali li qed iredgħu. Mhux magħruf jekk canagliflozin u/jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Dejta farmakodinamika/tossikologika fl-animali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' canagliflozin/metaboliti fil-halib, kif ukoll effetti medjati b'mod farmakologiku fi frieh ta' firien li qed jitreddghu u f'firien żgħażaġh esposti għal canagliflozin (ara sezzjoni 5.3). Metformin huwa eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħar. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Vokanamet m'għandux jintuża waqt it-treddiġh.

#### Fertilità

L-effett ta' Vokanamet fuq il-fertilità fil-bnedmin ma kienx studjat. Ma kienu osservati l-ebda effetti ta' canagliflozin jew metformin fuq il-fertilità fi studji b'animali (ara sezzjoni 5.3).

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Vokanamet m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' ipoglicemija meta Vokanamet jintuża bhala terapija miżjuda mal-insulina jew ma' sustanza li tikkawża t-nixxija tal-insulina, u għar-riskju oġhla ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum, bħal ma huwa sturdament mal-waqf (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.8).

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### CANAGLIFLOZIN

#### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Is-sigurtà ta' canagliflozin ġiet stmata f'10,285 pazjent bid-dijabete tat-tip 2, inkluż 5,151 pazjent ikkurati b'canagliflozin flimkien ma' metformin. Barra dan, sar studju ta' 18-il ġimgħa tal-fażi 2 double-blind u kkontrollat bi placebo b'għoti tad-doża darbtejn kuljum (canagliflozin 50 mg jew 150 mg bhala terapija miżjuda ma' metformin 500 mg) f'279 pazjent li fih 186 pazjent kienu kkurati b'canagliflozin bhala terapija miżjuda ma' metformin.

L-istima primarja ta' sigurtà u tollerabbiltà saret f'analizi kollettiva (n = 2,313) ta' erba' studji kliniċi ta' 26 ġimgħa kkontrollati bil-placebo (monoterapija u terapija miżjuda ma' metformin, metformin u wiehed mis-sulphonylureas, u metformin u pioglitazone). Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati bl-aktar mod komuni waqt il-kura kienu ipoglicemija meta mogħti flimkien mal-insulina jew wiehed mis-sulphonylureas, kandidjasi vulvovaġinali, infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, u polijurja jew pollakijurja (i.e., il-frekwenza tal-għamil tal-awrina). Reazzjonijiet avversi li wasslu għat-twaqqif f' $\geq 0.5\%$  tal-pazjenti kollha kkurati b'canagliflozin f'dawn l-istudji kienu kandidjasi vulvovaġinali (0.7% tal-pazjenti nisa) u balanite jew balanopostite (0.5% tal-pazjenti rġiel). Analizi addizzjonali ta' sigurtà (inkluż dejta fuq perjodu twil ta' żmien) minn dejta mill-programm shih ta' canagliflozin (studji kkontrollati bil-placebo u b'mod attiv) saru biex jiġu stmati l-każijiet avversi rrapportati sabiex jiġu identifikati reazzjonijiet avversi (ara tabella 1) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

#### Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi f'tabella 1 huma msejsa fuq analizi kollettiva tal-erba' studji kliniċi ta' 26 ġimgħa kkontrollati bil-placebo (n = 2,313) deskritti fuq. Reazzjonijiet avversi rrapportati minn użu dinji ta' wara t-tqegħid fis-suq huma inklużi wkoll f'din it-tabella. Reazzjonijiet avversi elenkati taħt huma kklassifikati skont il-frekwenza u l-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC). Il-kategoriji ta' frekwenza huma ddefiniti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

**Tabella 1:** Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi (MedDRA) minn studji kkontrollati bi placebo<sup>a</sup> u mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

<i>Klassi tas-sistemi u tal-organi</i>	<b>Reazzjoni avversa</b>
Frekwenza	
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
rari	Reazzjoni anafilattika

<b><i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i></b>	
komuni ħafna	Ipoglicemija meta mogħti flimkien mal-insulina jew sulphonylurea
mhux komuni	Deidratazzjoni*
rari	Ketoacidozi tad-dijabete**
<b><i>Disturbi fis-sistema nervuża</i></b>	
mhux komuni	Sturdament mal-waqqaf*, Sinkope*
<b><i>Disturbi vaskulari</i></b>	
mhux komuni	Pressjoni baxxa*, Pressjoni baxxa ortostatika*
<b><i>Disturbi gastrointestinali</i></b>	
komuni	Stitikezza, Għatx <sup>b</sup> , Dardir
<b><i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i></b>	
mhux komuni	Raxx <sup>c</sup> , Urtikarja
rari	Angjoedema <sup>d</sup>
<b><i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i></b>	
mhux komuni	Ksur fl-għadam <sup>e</sup>
<b><i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka</i></b>	
komuni	Polijurja jew Pollakijurja <sup>f</sup> , Infezzjoni fl-apparat tal-awrina (pijelonefrite u urosepsis ġew rapportati wara t-tqegħid fis-suq)
mhux komuni	Insuffiċjenza tal-kliewi (l-aktar fil-kuntest ta' tnaqqis fil-volum)
<b><i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i></b>	
komuni ħafna	Kandidjasi vulvovaginali <sup>**</sup> , <sup>g</sup>
komuni	Balanite jew balanopostite <sup>**</sup> , <sup>h</sup>
<b><i>Investigazzjonijiet</i></b>	
komuni	Dislipidemija <sup>i</sup> , Żieda fl-ematokrit <sup>**</sup> , <sup>j</sup>
mhux komuni	Żieda fil-kreatinina fid-demm <sup>**</sup> , <sup>k</sup> , Żieda fil-urea fid-demm <sup>**</sup> , <sup>l</sup> , Żieda fil-potassium fid-demm <sup>**</sup> , <sup>m</sup> , Żieda fil-phosphate fid-demm <sup>n</sup>
<b><i>Proċeduri kirurġiċi u mediċi</i></b>	
mhux komuni	Amputazzjonijiet fir-rigħel (l-aktar ta' saba' tas-sieq) speċjalment f' pazjenti f' riskju kbir ta' mard tal-qalb

\* Marbuta ma' tnaqqis fil-volum; ara sezzjoni 4.4.

\*\* Ara sezzjoni 4.4.

<sup>a</sup> Profili ta' dejta ta' sigurtà minn studji individwali piviali (inkluż studji f' pazjenti b' indeboliment moderat tal-kliewi; pazjenti ikbar fl-età [età ta' ≥ 55 sena sal-età ta' ≤ 80 sena]; pazjenti b' zieda fir-riskju kardjovaskulari) generalment kienu konsistenti mar-reazzjonijiet avversi identifikati f' din it-tabella.

<sup>b</sup> Għatx jinkludi t-termini għatx, ħalq xott, u polidipsja.

<sup>c</sup> Raxx jinkludi t-termini raxx eritematuż, raxx mifruż, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx pruritik, raxx pustulari u raxx vesikulari.

<sup>d</sup> Abbazi ta' esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b' canagliflozin.

<sup>e</sup> Ksur fl-għadam kien irrappurtat f' 0.7% u 0.6% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbel ma' 0.3% għall-plaċebo. Ara s-sezzjoni ksur fl-għadam taħt għal aktar informazzjoni.

<sup>f</sup> Polijurja jew pollakijurja jinkludu t-termini polijurja, pollakijurja, urġenza biex wiehed jagħmel l-awrina, nokturja, u zieda fl-ammont tal-awrina.

<sup>g</sup> Kandidjasi vulvovaginali tinkludi t-termini kandidjasi vulvovaginali, infezzjoni vulvovaginali mikotika, vulvovaginite, infezzjoni fil-vagina, vulvite, u infezzjoni fil-ġenitali bil-fungu.

<sup>h</sup> Balanite jew balanopostite jinkludu t-termini balanite, balanopostite, balanite candida, u infezzjoni fil-ġenitali bil-fungu.

<sup>i</sup> Żidiet perċentwali medji mil-linja bażi għal canagliflozin 100 mg u 300 mg *versus* plaċebo, rispettivament, kienu

kolesterol totali 3.4% u 5.2% *versus* 0.9%; kolesterol HDL 9.4% u 10.3% *versus* 4.0%; kolesterol LDL 5.7% u 9.3% *versus* 1.3%; kolesterol mhux HDL 2.2% u 4.4% *versus* 0.7%; trigliceridi 2.4% u 0.0% *versus* 7.6%.

<sup>j</sup> Bidliet medji mil-linja bażi fl-ematokrit kienu 2.4% u 2.5% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 0.0% għall-plaċebo.

<sup>k</sup> Bidliet perċentwali medji mil-linja bażi fil-kreatinina kienu 2.8% u 4.0% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 1.5% għall-plaċebo.

<sup>l</sup> Bidliet perċentwali medji mil-linja bażi tan-nitroġenu mill-urea fid-demmi kienu 17.1% u 18.0% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 2.7% għall-plaċebo.

<sup>m</sup> Bidliet perċentwali medji mil-linja bażi fil-potassium fid-demmi kienu 0.5% u 1.0% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 0.6% għall-plaċebo.

<sup>n</sup> Bidliet perċentwali medji mil-linja bażi fil-phosphate fis-serum kienu 3.6% u 5.1% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, meta mqabbla ma' 1.5% għall-plaċebo.

### Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

#### Reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum

Fl-analizi kollettiva tal-erba' istudji ta' 26 ġimgha kkontrollati bil-plaċebo, l-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi kollha marbuta ma' tnaqqis fil-volum (eż., sturdament mal-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika, pressjoni baxxa, deitrazzjoni, u sinkope) kienet 1.2% għal canagliflozin 100 mg darba kuljum, 1.3% għal canagliflozin 300 mg darba kuljum, u 1.1% għall-plaċebo. L-inċidenza bil-kura ta' canagliflozin fiż-żewġ studji kkontrollati b'mod attiv kienet tixbah lil dik bil-mediċini li tqabblu miegħu.

Fl-istudju kardjovaskulari assenjat, fejn il-pazjenti kienu ġeneralment ikbar fl-età b'rata oghla ta' kumplikazzjonijiet tad-dijabete, l-inċidenzi ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum kienu 2.8% b'canagliflozin 100 mg darba kuljum, 4.6% b'canagliflozin 300 mg darba kuljum, u 1.9% bi plaċebo.

Biex jiġu stmati l-fatturi ta' riskju għal dawn ir-reazzjonijiet avversi, saret analizi kollettiva akbar (N = 9,439) ta' pazjenti minn tmien studji kkontrollati tal-fażi 3 li ġabret fiha ż-żewġ dozi ta' canagliflozin. F'din l-analizi kollettiva, pazjenti fuq dijuretici 'loop', patients b'GFR minn 30 mL/min sa < 60 mL/min fil-linja bażi, u pazjenti ≥ 75 sena ġeneralment kellhom inċidenzi oghla ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi. Għal pazjenti fuq dijuretici loop, l-inċidenzi kienu 3.2% fuq canagliflozin 100 mg darba kuljum u 8.8% fuq canagliflozin 300 mg darba kuljum meta mqabbla ma' 4.7% fil-grupp ta' kontroll. Għal pazjenti b'GFR minn 30 mL/min<sup>2</sup> sa < 60 mL/min fil-linja bażi jew CrCl minn 30 sa < 60 mL/min, l-inċidenzi kienu 4.8% fuq canagliflozin 100 mg darba kuljum u 8.1% fuq canagliflozin 300 mg darba kuljum meta mqabbla ma' 2.6% fil-grupp ta' kontroll. F'pazjenti ≥ 75 sena, l-inċidenzi kienu 4.9% fuq canagliflozin 100 mg darba kuljum u 8.7% fuq canagliflozin 300 mg darba kuljum meta mqabbla ma' 2.6% fil-grupp ta' kontroll (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Fl-istudju kardjovaskulari assenjat u l-analizi kollettiva akbar, twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum u reazzjonijiet avversi serji marbuta ma' tnaqqis fil-volum ma' żdidux b'canagliflozin.

#### Ipoglicemija f'terapija miżjuda mal-insulina jew ma' sustanzi li jikkawżaw it-tnixxija tal-insulina

Il-frekwenza tal-ipoglicemija kienet baxxa (madwar 4%) fost il-gruppi tal-kura, inkluż bil-plaċebo, meta ntuża bħala monoterapija jew miżjud ma' metformin. Meta canagliflozin żdied ma' terapija bil-insulina, kienet osservata ipoglicemija f'49.3%, 48.2%, u 36.8% tal-pazjenti kkurati b'canagliflozin 100 mg darba kuljum, canagliflozin 300 mg darba kuljum, u bi plaċebo, rispettivament, u ipoglicemija qawwija seħhet f'1.8%, 2.7%, u 2.5% tal-pazjenti kkurati b'canagliflozin 100 mg darba kuljum, canagliflozin 300 mg darba kuljum, u bi plaċebo, rispettivament. Meta canagliflozin żdied ma' terapija b'wieħed mis-sulphonylureas, ipoglicemija kienet osservata f'4.1%, 12.5%, u 5.8% tal-pazjenti kkurati b'canagliflozin 100 mg darba kuljum, canagliflozin 300 mg darba kuljum, u bi plaċebo, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

#### Infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali

Kandidjasi vulvovaginali (inkluż vulvovaginite u infezzjoni vulvovaginali mikotika) kienet irrappurtata f'10.4% u 11.4% tal-pazjenti nisa kkurati b'canagliflozin 100 mg darba kuljum u canagliflozin 300 mg darba kuljum, rispettivament, meta mqabbla ma' 3.2% f'pazjenti nisa kkurati bi

placebo. Il-biċċa l-kbira tar-rapporti ta' kandidjasi vulvovaginali sehhew waqt l-ewwel erba' xhur ta' kura b'canagliflozin. Fost pazjenti nisa li kienu qed jieħdu canagliflozin, 2.3% kellhom aktar minn infezzjoni wahda. B'kollox, 0.7% tal-pazjenti nisa kollha waqqfu canagliflozin minhabba kandidjasi vulvovaginali (ara sezzjoni 4.4).

Balanite jew balanopostite kandidjali kienet irrappurata f'4.2% u 3.7% tal-pazjenti rgħiel ikkurati b'canagliflozin 100 mg kuljum u canagliflozin 300 mg kuljum, rispettivament, meta mqabbla ma' 0.6% f'pazjenti rgħiel ikkurati bi placebo. Fost pazjenti rgħiel li kienu qed jieħdu canagliflozin, 0.9% kellhom aktar minn infezzjoni wahda. B'kollox, 0.5% tal-pazjenti rgħiel waqqfu canagliflozin minhabba balanite jew balanopostite kandidjali. F'kazijiet rari, għet irrappurtata fimosi u xi drabi saret ċirkonċizzjoni (ara sezzjoni 4.4).

#### Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti għal canagliflozin 100 mg u 300 mg darba kuljum (5.9% versus 4.3%, rispettivament) meta mqabbla ma' 4.0% bi placebo. Il-biċċa l-kbira tal-infezzjonijiet kienu ħfief sa moderati bl-ebda zieda fl-okkorrenza ta' reazzjonijiet avversi serji. L-individwi rrispondew għal kura standard filwaqt li komplew bil-kura b'canagliflozin.

#### Ksur fl-għadam

Fi studju kardjovaskulari ta' 4,327 pazjent b'riskju magħruf jew kbir ta' mard kardjovaskulari, ir-rati ta' inċidenza ta' ksur fl-għadam kienu 1.6, 1.6, u 1.1 għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent għal canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u placebo, rispettivament, bl-iżbilanċ fil-ksur jsehh fil-bidu fi żmien l-ewwel 26 għimgha ta' terapija. Fi studji oħra ta' dijabete tat-tip 2 b'canagliflozin, li fihom għet irregistrata popolazzjoni dijabetika ta' madwar 5,800 pazjent, ma kienet osservata l-ebda differenza fir-riskju ta' ksur meta mqabbla ma' kontroll. Wara 104 għimghat ta' kura, canagliflozin m'affettwax id-densita tal-minerali tal-għadam b'mod avvers.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### Anzjani (età ≥ 65 sena)

F'analisi kollettiva ta' tmien studji kkontrollati bi placebo u b'mod attiv, il-profil ta' sigurtà f'pazjenti anzjani kien għeneralment konsistenti ma' dak ta' pazjenti iżgħar fl-età. Pazjenti ta' ≥ 75 sena kellhom inċidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum (bħal sturdament mal-waqfaf, pressjoni baxxa ortostatika, pressjoni baxxa) b'inċidenzi ta' 4.9%, 8.7%, u 2.6% meta kienu fuq canagliflozin 100 mg darba kuljum, canagliflozin 300 mg darba kuljum, u fil-grupp ta' kontroll, rispettivament. Kien irrappurtat tnaqqis fl-GFR (-3.6% u -5.2%) b'canagliflozin 100 mg u canagliflozin 300 mg, rispettivament, meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll (-3.0%) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

#### Metformin

Tabella 2 tippreżenta reazzjonijiet avversi skont SOC u skont il-kategorija ta' frekwenza rrapportata f'pazjenti li rċiew metformin bħala monoterapija u li ma kinux osservati f'pazjenti li rċiew canagliflozin. Il-kategoriji ta' frekwenza huma msejsa fuq informazzjoni disponibbli fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' metformin.

**Tabella 2: Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi ta' metformin identifikata minn dejta minn provi kliniċi u minn meta l-prodott tqiegħed fis-suq**

<i>Klassi tas-sistemi u tal-organi</i> Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
rari hafna	Aċidozi lattika, Defiċjenza tal-vitamina B <sub>12</sub> <sup>a</sup>
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
komuni	Disturb fit-togħma
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	
komuni hafna	Sintomi gastrointestinali <sup>b</sup>
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	
rari hafna	Eritema, Ħakk, Urtikarja

<b><i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i></b>	
rari hafna	Riżultat mhux normali tat-test tal-funzjoni tal-fwied, Epatite

<sup>a</sup> Kura fit-tul b' metformin giet assoċjata ma' tnaqqis fl-assorbiment tal-vitamina B<sub>12</sub>, li b' mod rari hafna jista' jwassal għal defiċjenza sinifikanti b' mod kliniku ta' vitamina B<sub>12</sub> (eż., anemija megaloblastika).

<sup>b</sup> Sintomi gastrointestinali bħal nawsja, rimettar, dijarea, uġiġh fl-addome u telf t'aptit isehhu b' mod aktar frekwenti waqt il-bidu tal-kura u fil-biċċa l-kbira tal-każijiet jghaddu wahedhom.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi ssuspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#).

## 4.9 Doża eċċessiva

### Canagliflozin

Doži waħdiet sa 1,600 mg ta' canagliflozin f' individwi f' saħħithom u canagliflozin 300 mg darbtejn kuljum għal 12-il ġimgha f' pazjenti b' dijabete tat-tip 2 kienu ġeneralment ittollerati tajjeb.

### Metformin

Ma dehrinx ipoglicemija b' doži ta' metformin hydrochloride sa 85 g; għalkemm, seħħet aċidozi lattika f' ċirkustanzi bħal dawn. Doża eċċessiva għolja ta' metformin jew riskji kommittanti jistgħu jwasslu għal aċidozi lattika. Aċidozi lattika hija emerġenza medika u għandha tiġi kkurata fi sptar. L-aktar metodu effettiv biex tneħhi lactate u metformin huwa l-emodijalisi.

### Terapija

F'każ ta' doża eċċessiva ta' Vokanamet, huwa raġonevoli li wiehed juża l-miżuri ta' support tas-soltu, eż., neħhi l-materjal mhux assorbit mill-passaġġ gastrointestinali, uża monitoraġġ kliniku u ibda miżuri kliniċi mmexxija mill-istat kliniku tal-pazjent. L-aktar metodu effettiv biex jitneħhew il-lactate u l-metformin huwa l-emodijalisi. Ammont insinifikanti ta' canagliflozin tneħha matul sessjoni ta' 4 sigħat ta' emodijalisi. Canagliflozin mhuwiex mistenni li jintneħha permezz ta' dijalisi mill-peritonew.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jintużaw fid-dijabete, kombinazzjonijiet ta' mediċini mill-halq li jibaxxu z-zokkor fid-dem. Kodiċi ATC: A10BD16.

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Vokanamet jikkombina żewġ prodotti mediċinali li jittiehdu mill-halq li jibaxxu l-glukożju b' mekkaniżmi ta' azzjoni differenti u li jikkumplimentaw lil xulxin biex itejbu l-kontroll glicemiku f' pazjenti b' dijabete tat-tip 2: canagliflozin, inibitur tat-traportatur SGLT2, u metformin hydrochloride, membru tal-klassi biguanide.

### CANAGLIFLOZIN

It-trasporatur SGLT2, maħruġ mit-tubuli prossimali tal-kliewi, huwa responsabbli għall-biċċa l-kbira tal-assorbiment mill-ġdid tal-glukożju iffiltrat mill-kavità tat-tubuli. Pazjenti bid-dijabete ntwera li jkollhom livell oġhla ta' assorbiment mill-ġdid tal-glukożju mill-kliewi li jista' jikkontribwixxi għal livelli oġhla b' mod persistenti tal-koncentrazzjonijiet tal-glukożju fid-dem. Canagliflozin huwa inibitur ta' SGLT2 attiv meta mogħti mill-halq. Billi jinibixxi SGLT2, canagliflozin inaqqas l-assorbiment mill-ġdid tal-glukożju iffiltrat u jibaxxi l-punt li fih il-kliewi jirreaġixxu għall-glukożju (RT<sub>G</sub> - renal threshold for glucose) u b'hekk iżid l-UGE u jnaqqas il-koncentrazzjonijiet għoljin tal-

glukożju fil-plażma b'dan il-mekkanizmu indipendenti mill-insulina f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2. Iż-żieda fil-UGE b'inibizzjoni ta' SGLT2 tisser ukoll dijuresi osmotika, bl-effett dijuretiku li jwassal għal tnaqqis fil-priessjoni sistolika tad-demm; iż-żieda fil-UGE twassal għal telf ta' kaloriji u għalhekk tnaqqis fl-piż tal-ġisem, kif intwera fi studji ta' pazjenti b'dijabete tat-tip 2.

L-azzjoni ta' canagliflozin li żżid il-UGE u b'mod dirett tnaqqas il-glukożju fil-plażma hija indipendenti mill-insulina. Kien osservat titjib fl-istima tal-mudell tal-omeostasi għall-funzjoni taċ-ċellula beta (HOMA beta-cell - *homeostasis model assessment for beta-cell function*) u titjib fir-rispons ta' tnixxija tal-insulina miċ-ċelluli beta għal stimulu ta' ikla mħallta fi studji kliniċi b'canagliflozin.

Fi studji tal-fażi 3, għoti ta' canagliflozin 300 mg darba kuljum qabel l-ikel ipprova tnaqqis akbar fil-hruġ tal-glukożju wara l-ikel minn dak osservat bid-doża ta' 100 mg darba kuljum. Parti minn dan l-effett bid-doża ta' 300 mg ta' canagliflozin jista' jkun minhabba inibizzjoni lokali ta' SGLT1 tal-intestini (trasportatur importanti tal-glukożju fl-intestini) marbuta ma' konċentrazzjonijiet temporanji għoljin ta' canagliflozin fil-kavità tal-intestini qabel l-assorbiment tal-prodott mediċinali (canagliflozin huwa inibitur b'qawwa baxxa tat-trasportatur SGLT1). Studji ma wrew l-ebda assorbiment hażin tal-glukożju b'canagliflozin.

## METFORMIN

Metformin huwa biguanide b'effetti kontra l-iperġlicemija, li jbaxxi kemm il-glukożju bażiku fil-plażma kif ukoll il-glukożju fil-plażma wara l-ikel. Huwa ma jstimulax it-tnixxija tal-insulina u għalhekk ma jipproduċix ipoglicemija.

Metformin jista' jaħdem permezz ta' tliet mekkanizmi:

- billi jnaqqas il-produzzjoni ta' glukożju mill-fwied billi jinibixxi glukoneoġenesi u glikoġenolisi
- fil-muskolu, billi jżid is-sensittività għall-insulina, u b'hekk itejjeb l-assorbiment mill-ġdid u l-użu tal-glukożju periferali
- u billi jdewwem l-assorbiment tal-glukożju mill-imsaren.

Metformin jstimula is-sintesi tal-glycogen ġewwa ċ-ċelluli billi jaħdem fuq *glycogen synthase*. Metformin iżid il-kapaċità ta' trasport tat-trasportaturi tal-glukożju GLUT-1 u GLUT-4 tal-membrana.

Fil-bniedem, b'mod indipendenti mill-azzjoni tiegħu fuq il-glicemija, metformin għandu effetti favorevoli fuq il-metaboliżmu tax-xahmijiet fid-demm. Dan intwera b'doži terapewtiċi fi studji kliniċi ikkontrollati li damu sejrini għal żmien medju jew għal żmien twil: metformin inaqqas il-livelli tal-kolesteroli totali, tal-LDL-C, u tat-trigliceridi.

### Effetti farmakodinamiċi ta' canagliflozin

Wara doži waħdiet u hafna doži ta' canagliflozin mill-halq lill-pazjenti b'dijabete tat-tip 2, kienu osservati tnaqqis fl-RT<sub>G</sub> li jiddependi mid-doża u zidiet fil-UGE. Mill-valur ta' RT<sub>G</sub> tal-bidu ta' madwar 13 mmol/L, l-akbar soppresjoni fil-medja ta' RT<sub>G</sub> f'24 siegħa dehret bid-doża ta' 300 mg kuljum għal madwar 4 mmol/L sa 5 mmol/L f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 fl-istudji ta' fażi 1, li jissuġġerixxu riskju baxx ta' ipoglicemija kkawżata mill-kura. It-tnaqqis fl-RT<sub>G</sub> wassal għal żieda fil-UGE f'individwi b'dijabete tat-tip 2 kkurati b'100 mg jew 300 mg ta' canagliflozin darba kuljum fuq medda bejn 77 g/jum u 119-il g/jum tul l-istudji kollha tal-fażi 1; il-UGE osservat ifisser telf ta' 308 kkal/jum sa 476 kkal/jum. It-tnaqqis fl-RT<sub>G</sub> u ż-żieda fil-UGE nżammu fuq perjodu ta' 26 ġimgħa ta' għoti tad-doži f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2. Dehru židiet moderati (ġeneralment < 400 mL sa 500 mL) fil-volum ta' kuljum tal-awrina li naqsu fuq perjodu ta' diversi jiem ta' għoti tad-doži. It-tnehhija tal-aċidu uriku fl-awrina židiedet b'mod temporanju permezz ta' canagliflozin (żidiedet b'19% meta mqabbla mal-linja bażi f'jum 1 imbagħad naqset għal 6% f'jum 2 u 1% f'jum 13). Dan kien akkumpanjat minn tnaqqis miżmum ta' madwar 20% fil-konċentrazzjoni tal-aċidu uriku fis-serum.



### Effikaċja klinika u sigurtà

L-ghoti ta' canagliflozin flimkien ma' metformin ġie studjat f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 ikkontrollata b'mod xieraq b'metformin waħdu jew flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jbaħxu l-glukożju.

Ma saru l-ebda studji ta' effikaċja klinika b'Vokanamet; madankollu, il-bijoeqwivalenza ta' Vokanamet għal canagliflozin u metformin mogħtija flimkien bhala pilloli individwali intweriet f'individwi f'saħħithom.

### CANAGLIFLOZIN

Total ta' 10,285 pazjent b'dijabete tat-tip 2 pparteċipaw f'disa' studji ta' sigurtà u effikaċja klinika, double-blind, ikkontrollati, li saru biex jistmaw l-effetti ta' canagliflozin fuq il-kontroll glicemiku, inklużi 5,151 pazjent ikkurati b'canagliflozin flimkien ma' metformin. Id-distribuzzjoni tar-razez tal-pazjenti li rċevew canagliflozin kienet 72% Bojod, 16% Asjatiċi, 4% Suwed, u 8% gruppi oħra. Sittax fil-mija (16%) tal-pazjenti kienu ta' dixxendenza Spanjola. Madwar 58% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-pazjenti kellhom età globali medja ta' 59.6 sena (medda minn 21 sena sa 96 sena), bi 3,082 pazjent li kellhom  $\geq 65$  sena u 510 pazjenti li kellhom  $\geq 75$  sena. Tmienja u hamsin fil-mija (58%) tal-pazjenti kellhom inidiċi tal-massa tal-ġisem (BMI - *body mass index*) ta'  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

### Studji kkontrollati bi placebo

Canagliflozin ġie studjat bhala, terapija doppja ma' metformin, terapija doppja ma' wiehed mis-sulphonylureas, terapija tripla ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas, terapija tripla ma' metformin u pioglitazone, bhala terapija miżjuda mal-insulina u bhala monoterapija (tabella 3). Fil-biċċa l-kbira, canagliflozin iproduċa riżultati sinifikanti ( $p < 0.001$ ) b'mod kliniku u statistiku fil-kontroll glicemiku, inkluż emoglobina glikosilata (HbA<sub>1c</sub>), il-perċentwal ta' pazjenti li kisbu HbA<sub>1c</sub> < 7%, bidla mil-linja bażi tal-glukożju fil-plażma waqt is-sawm (FPG - *fasting plasma glucose*), u l-glukożju sagħtejn wara ikla (PPG - *postprandial glucose*) meta mqabbel ma' placebo. Barra dan, kienu osservati tnaqqis fil-piż tal-ġisem u fil-priessjoni sistolika meta mqabbla ma' placebo.

**Tabella 3: Riżultati ta' effikaċja minn studji kliniċi kkontrollati bi placebo<sup>a</sup>**

Terapija doppja ma' metformin (26 ġimgha)			
	Canagliflozin + metformin		Placebo + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Linja bażi (medja)	7.94	7.95	7.96
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-0.79	-0.94	-0.17
Differenza mill-placebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.62 <sup>b</sup> (-0.76; -0.48)	-0.77 <sup>b</sup> (-0.91; -0.64)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pazjenti (%) li kisbu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45.5 <sup>b</sup>	57.8 <sup>b</sup>	29.8
<b>Piż tal-ġisem</b>			
Linja bażi (medja) f'kg	88.7	85.4	86.7
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-3.7	-4.2	-1.2
Differenza mill-placebo (medja aġġustata) (95% CI)	-2.5 <sup>b</sup> (-3.1; -1.9)	-2.9 <sup>b</sup> (-3.5; -2.3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Terapija tripla ma' metformin u sulphonylurea (26 ġimgha)</b>			
	Canagliflozin + metformin u sulphonylurea		Placebo + metformin u sulphonylurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Linja bażi (medja)	8.13	8.13	8.12
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-0.85	-1.06	-0.13
Differenza mill-placebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.71 <sup>b</sup> (-0.90; -0.52)	-0.92 <sup>b</sup> (-1.11; -0.73)	N/A <sup>c</sup>

<b>Pazjenti (%) li kisbu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43.2 <sup>b</sup>	56.6 <sup>b</sup>	18.0
<b>Piż tal-ġisem</b>			
Linja bażi (medja) f'kg	93.5	93.5	90.8
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-2.1	-2.6	-0.7
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-1.4 <sup>b</sup> (-2.1;-0.7)	-2.0 <sup>b</sup> (-2.7;-1.3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Terapija miżjuda mal-insulina<sup>d</sup> (18-il ġimgha)</b>			
	<b>Canagliflozin + insulina</b>		<b>Plaċebo + insulina (N = 565)</b>
	<b>100 mg (N = 566)</b>	<b>300 mg (N = 587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Linja bażi (medja)	8.33	8.27	8.20
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-0.63	-0.72	0.01
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.65 <sup>b</sup> (-0.73; -0.56)	-0.73 <sup>b</sup> (-0.82; -0.65)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pazjenti (%) li kisbu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	19.8 <sup>b</sup>	24.7 <sup>b</sup>	7.7
<b>Piż tal-ġisem</b>			
Linja bażi (medja) f'kg	96.9	96.7	97.7
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-1.8	-2.3	0.1
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (97.5% CI)	-1.9 <sup>b</sup> (-2.2; -1.5)	-2.4 <sup>b</sup> (-2.8; -2.0)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi kkurata bl-użu tal-ahhar osservazzjoni fl-istudju qabel terapija glicemika ta' salvataġġ.

<sup>b</sup> p < 0.001 meta mqabbel ma' plaċebo.

<sup>c</sup> Ma jghoddx f'dan il-każ.

<sup>d</sup> Canagliflozin bhala terapija miżjuda mal-insulina (ma' prodotti mediċinali oħra li jbaxxu l-glukożju jew minghajrhom).

Barra l-istudji pprezentati fuq, riżultati ta' effikaċja glicemika osservati f'sottostudju ta' 18-il ġimgha ta' terapija doppja ma' wiehed mis-sulphonylureas u studju ta' 26 ġimgha ta' terapija tripla b' metformin u pioglitazone kienu generalment kumparabbli ma' dawk osservati fi studji oħra.

Studju assenjat wera li l-ġhoti ta' dozi ta' canagliflozin 50 mg u 150 mg darbtejn kuljum bhala terapija doppja flimkien ma' metformin iproduċa riżultati sinifikanti b' mod kliniku u statistiku meta mqabbel mal-plaċebo fil-kontroll glicemiku, fosthom HbA<sub>1c</sub>, il-perċentwal ta' pazjenti li kisbu HbA<sub>1c</sub> < 7%, bidla fil-FPG fil-linja bażi, u tnaqqis fill-piż tal-ġisem kif muri f'tabella 4.

**Tabella 4: Riżultati ta' effikaċja minn studju kliniku kkontrollat bi plaċebo ta' canagliflozin mogħti darbtejn kuljum<sup>a</sup>**

	<b>Canagliflozin</b>		<b>Plaċebo (N = 93)</b>
	<b>50 mg darbtejn kuljum (N = 93)</b>	<b>150 mg darbtejn kuljum (N = 93)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Linja bażi (medja)	7.63	7.53	7.66
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-0.45	-0.61	-0.01
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.44 <sup>b</sup> (-0.637; -0.251)	-0.60 <sup>b</sup> (-0.792; -0.407)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pazjenti (%) li kisbu &lt; 7%</b>	47.8 <sup>d</sup>	57.1 <sup>b</sup>	31.5
<b>Piż tal-ġisem</b>			
Linja bażi (medja) f'kg	90.59	90.44	90.37

% ta' bidla mil-linja baži (medja aġġustata)	-2.8	-3.2	-0.6
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-2.2 <sup>b</sup> (-3.1; -1.3)	-2.6 <sup>b</sup> (-3.5; -1.7)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi kkurata bl-użu tal-ahhar osservazzjoni fl-istudju.

<sup>b</sup>  $p < 0.001$  meta mqabbel ma' placebo.

<sup>c</sup> Ma jghoddx f'dan il-każ.

<sup>d</sup>  $p = 0.013$  meta mqabbel ma' placebo.

### Studji kkontrollati b'mod attiv

Canagliflozin ġie mqabbel ma' glimepiride bhala terapija doppja ma' metformin u mqabbel ma' sitagliptin bhala terapija tripla ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas (tabella 5). Canagliflozin 100 mg darba kuljum bhala terapija doppja ma' metformin ipproduċa tnaqqis jixxiebah fl-HbA<sub>1c</sub> mil-linja baži u t-300 mg pproduċiet tnaqqis superjuri ( $p < 0.05$ ) fl-HbA<sub>1c</sub> meta mqabbla ma' glimepiride, biex b'hekk wera li ma kienx inferjuri. Proporzjon iżgħar ta' pazjenti kkurati b'canagliflozin 100 mg darba kuljum (5.6%) u canagliflozin 300 mg darba kuljum (4.9%) kellhom tal-inqas episodju/każ wiehed ta' ipoglicemija fuq perjodu ta' 52 ġimġha ta' kura meta mqabbel mal-grupp ikkurat b'glimepiride (34.2%). Fi studju li qabbel canagliflozin 300 mg darba kuljum ma' sitagliptin 100 mg darba kuljum f'terapija tripla ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas, canagliflozin wera tnaqqis mhux inferjuri ( $p < 0.05$ ) u superjuri ( $p < 0.05$ ) f'HbA<sub>1c</sub> meta mqabbel ma' sitagliptin. L-inċidenza ta' episodji/każijiet ta' ipoglicemija b'canagliflozin 300 mg darba kuljum u sitagliptin 100 mg kienet 40.7% u 43.2%, rispettivament. Kien osservat ukoll titjib sinifikanti fil-piż tal-ġisem u tnaqqis fil-pressjoni sistolika meta mqabbla kemm ma' glimepiride kif ukoll ma' sitagliptin.

**Tabella 5: Rizultati ta' effikaċja minn studji kliniċi kkontrollati b'mod attiv<sup>a</sup>**

<b>Imqabbel ma' glimepiride bhala terapija doppja ma' metformin (52 ġimġha)</b>			
	<b>Canagliflozin + metformin</b>		<b>Glimepiride (titrat) + metformin (N = 482)</b>
	<b>100 mg (N = 483)</b>	<b>300 mg (N = 485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Linja baži (medja)	7.78	7.79	7.83
Bidla mil-linja baži (medja aġġustata)	-0.82	-0.93	-0.81
Differenza minn glimepiride (medja aġġustata) (95% CI)	-0.01 <sup>b</sup> (-0.11; 0.09)	-0.12 <sup>b</sup> (-0.22; -0.02)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pazjenti (%) li kisbu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	53.6	60.1	55.8
<b>Piż tal-ġisem</b>			
Linja baži (medja) f'kg	86.8	86.6	86.6
% ta' bidla mil-linja baži (medja aġġustata)	-4.2	-4.7	1.0
Differenza minn glimepiride (medja aġġustata) (95% CI)	-5.2 <sup>b</sup> (-5.7; -4.7)	-5.7 <sup>b</sup> (-6.2; -5.1)	N/A <sup>c</sup>
<b>Imqabbel ma' sitagliptin bhala terapija tripla ma' metformin u sulphonylurea (52 ġimġha)</b>			
	<b>Canagliflozin 300 mg + metformin u sulphonylurea (N = 377)</b>		<b>Sitagliptin 100 mg + metformin u sulphonylurea (N = 378)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Linja baži (medja)	8.12		8.13
Bidla mil-linja baži (medja aġġustata)	-1.03		-0.66
Differenza minn sitagliptin (medja aġġustata) (95% CI)	-0.37 <sup>b</sup> (-0.50; -0.25)		N/A <sup>c</sup>
<b>Pazjenti (%) li kisbu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47.6		35.3
<b>Piż tal-ġisem</b>			
Linja baži (medja) f'kg	87.6		89.6

% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-2.5	0.3
Differenza minn sitagliptin (medja aġġustata) (95% CI)	-2.8 <sup>d</sup> (-3.3; -2.2)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi kkurata bl-użu tal-ahhar osservazzjoni fl-istudju qabel terapija glicemika ta' salvataġġ.

<sup>b</sup>  $p < 0.05$ .

<sup>c</sup> Ma jghoddx f'dan il-każ.

<sup>d</sup>  $p < 0.001$ .

### Popolazzjonijiet speċjali

F'zewġ studji li saru f'popolazzjonijiet speċjali (pazjenti akbar fl-età u pazjenti b'mard kardjovaskulari jew riskju akbar ta' mard kardjovaskulari), canagliflozin żdied mal-kuri stabbli attwali tad-dijabete tal-pazjenti (dieta, monoterapija, jew terapija kkombinata).

### Pazjenti akbar fl-età

Total ta' 714-il pazjent li kellhom  $\geq 55$  sena sa  $\leq 80$  sena (227 pazjent b'età minn 65 sena sa  $< 75$  sena u 46 pazjent b'età minn 75 sena sa  $< 80$  sena) b'kontroll glicemiku mhux xieraq bil-kura attwali tad-dijabete (prodotti mediċinali li jbaħxu l-glukożju u/jew dieta u eżerċizzju) pparteċipaw fi studju double-blind ikkontrollat bi placebo fuq perjodu ta' 26 ġimgħa. Kienu osservati bidliet sinifikanti b'mod statistiku ( $p < 0.001$ ) ta' -0.57% u -0.70% mil-linja bażi ta' HbA<sub>1c</sub> meta mqabbla ma' placebo għal 100 mg darba kuljum u 300 mg darba kuljum, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

### Pazjenti b'GFR minn 45 mL/min sa < 60 mL/min

F'gabra ta' analiżi ta' pazjenti (N = 721) b'GFR minn 45 mL/min sa  $< 60$  mL/min fil-linja bażi, canagliflozin ipprova tnaqqis li kellu sinifikat kliniku f'HbA<sub>1c</sub> meta mqabbel mal-placebo, b'-0.47% għal canagliflozin 100 mg u -0.52% għal canagliflozin 300 mg. Pazjenti b'GFR minn 45 mL/min sa  $< 60$  mL/min fil-linja bażi, ttrattati b'canagliflozin 100 mg u 300 mg urew titjib medju fil-perċentwal ta' bidla fil-piż tal-ġisem ta' -1.8% and -2.0%, rispettivament meta mqabbla mal-placebo.

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti b'GFR minn 45 mL/min sa  $< 60$  mL/min fil-linja bażi kienu fuq l-insulina u/jew wiehed mis-sulphonylureas (85% [614/721]). B'mod konsistenti maż-żieda mistennija fl-ipoglicemija meta prodott mediċinali li ma jkunx assoċjat mal-ipoglicemija jiżdied mal-insulina u/jew ma' sulphonylurea, zieda fl-avvenimenti/episodji ta' ipoglicemija dehret meta canagliflozin żdied mal-insulina u/jew ma' wiehed mis-sulphonylureas (ara sezzjoni 4.8).

### Glukożju fil-plażma waqt is-sawm

F'erba' studji kkontrollati bi placebo, kura b'canagliflozin bħala monoterapija jew terapija miżjuda ma' prodott wiehed jew zewġ prodotti mediċinali li jbaħxu l-glukożju mogħtija mill-ħalq wasslet għal tibdil medju mil-linja bażi f'FPG ta' -1.2 mmol/L sa -1.9 mmol/L għal canagliflozin 100 mg darba kuljum u -1.9 mmol/L sa -2.4 mmol/L għal canagliflozin 300 mg darba kuljum, rispettivament meta mqabbla ma' placebo. Dan it-tnaqqis inżamm matul il-perjodu ta' kura u kienu qrib il-massimu wara l-ewwel jum ta' kura.

### Glukożju wara l-ikel

Bl-użu ta' stimulu ta' ikla mħallta, canagliflozin bħala monoterapija jew terapija miżjuda ma' prodott wiehed jew zewġ prodotti mediċinali li jbaħxu l-glukożju mogħtija mill-ħalq, meta mqabbel ma' placebo, naqqas il-glukożju wara l-ikel (PPG - *postprandial glukożju*) mill-linja bażi b'-1.5 mmol/L sa -2.7 mmol/L għal canagliflozin 100 mg darba kuljum u -2.1 mmol/L sa -3.5 mmol/L għal 300 mg darba kuljum, rispettivament, minhabba tnaqqis fil-koncentrazzjoni tal-glukożju qabel l-ikel u tnaqqis ta' ħruġ ta' glukożju wara l-ikel.

### Piż tal-ġisem

Canagliflozin 100 mg u 300 mg darba kuljum bħala monoterapija u bħala terapija miżjuda doppja jew tripla ma' metformin wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fil-perċentwal ta' piż tal-ġisem fis-26 ġimgħa meta mqabbel ma' placebo. F'zewġ studji ta' 52 ġimgħa kkontrollati b'mod attiv li qabblu canagliflozin ma' glimepiride u sitagliptin, tnaqqis medju miżmum u statistikament sinifikanti fil-

perċentwal tal-piż tal-ġisem għal canagliflozin bħala terapija miżjuda ma' metformin kien -4.2% u -4.7% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg darba kuljum, rispettivament, meta mqabbel ma' glimepiride flimkien ma' metformin (1.0%) u -2.5% għal canagliflozin 300 mg darba kuljum flimkien ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas meta mqabbel ma' sitagliptin flimkien ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas (0.3%).

Sottosett ta' pazjenti (N = 208) mill-istudju b'terapija doppja b' metformin ikkontrollat b' mod attiv li sarulhom *scans* ta' densitometrija b'zewg raġġi X b'enerġija differenti (DXA - *dual energy X-ray densitometry*) u tomografija komputerrizzata tal-addome (CT - *computed tomography*) għal stima tal-kompożizzjoni tal-ġisem urew li madwar zewġ terzi tat-telf ta' piż b' canagliflozin kien minhabba telf ta' massa tax-xaham b'ammonti jixxiebh u ta' telf ta' xaham tal-vixxi u minn taht il-ġilda tal-addome. Mitejn u hdax-il pazjent (211) mill-istudju kliniku ta' pazjenti akbar fl-età pparteċipaw f' sottostudju ta' kompożizzjoni tal-ġisem bl-użu tal-analiżi DXA ta' kompożizzjoni tal-ġisem. Din uriet li madwar zewġ terzi tat-telf tal-piż assoċjat ma' canagliflozin kien minhabba telf ta' massa tax-xaham meta mqabbel ma' placebo. Ma kien hemm l-ebda tibdil ta' sinifikat fid-densità tal-ghadam fiż-żoni tat-trabekuli u tal-kortiċi.

### Sigurtà kardjovaskulari

Saret meta-analiżi interim speċifikata minn qabel ta' kazijiet kardjovaskulari kbar iġġudikati fl-istudji kliniċi ta' fażijiet 2 u 3 f' 9,632 pazjent b' dijabete tat-tip 2, inkluż 4,327 pazjent (44.9%) b' mard kardjovaskulari jew b' riskju ogħli ta' mard kardjovaskulari li qed jipparteċipaw fi studju kardjovaskulari li għadu għaddej. Il-proporzjon ta' periklu għall-iskop finali primarju kkombinat (żmien għall-każ ta' mewt kardjovaskulari, puplesija mhux fatali, infart mijokardijaku mhux fatali, u angina mhux stabbli fejn il-persuna jkollha bżonn tiddaħhal l-isptar) għal canagliflozin (iż-żewġ dożi flimkien) *versus* il-kumparaturi attivi u placebo kkombinati kien 0.91 (95% CI: 0.68; 1.22); għalhekk, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' zieda fir-riskju kardjovaskulari b' canagliflozin meta mqabbel mal-kumparaturi. Il-proporzjonijiet ta' periklu għad-dożi ta' 100 mg u 300 mg darba kuljum kienu jixxiebh.

### Pressjoni

F' analiżi ta' erba' studji ta' 26 ġimgha, kkontrollati bi placebo (N = 2,313), kura b' canagliflozin 100 mg u 300 mg darba kuljum wasslet għal tnaqqis medju ta' -3.9 mmHg u -5.3 mmHg, rispettivament fil-pessjoni sistolika meta mqabbla mal-placebo (-0.1 mmHg) u effett iżgħar fuq il-pessjoni diastolika b' bidliet medji għal canagliflozin 100 mg darba kuljum u 300 mg darba kuljum ta' -2.1 mmHg u -2.5 mmHg, rispettivament, meta mqabbla mal-placebo (-0.3 mmHg). Ma kien hemm l-ebda bidla notevoli fir-rata ta' tahbit tal-qalb.

### Pazjenti b' HbA<sub>1c</sub> > 10% sa ≤ 12% fil-linja bażi

Sottostudju ta' pazjenti b' HbA<sub>1c</sub> > 10% sa ≤ 12% fil-linja bażi, b' canagliflozin bħala monoterapija, wassal għal tnaqqis f' HbA<sub>1c</sub> (mhux aġġustat bi placebo) ta' -2.13% u -2.56% mil-linja bażi għal canagliflozin 100 mg u 300 mg darba kuljum, rispettivament.

## METFORMIN

L-istudju *randomised* prospettiv (UKPDS) stabbilixxa l-benefiċċju fit-tul ta' kontroll intensiv tal-glukożju fid-demm f' dijabete tat-tip 2. Analizi tar-rizultati għal pazjenti b' piż żejjed kkurati b' metformin wara li dieta waħedha falliet uriet:

- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kwalunkwe kumplikazzjoni marbuta mad-dijabete fil-grupp ta' metformin (29.8 każ/1,000 sena ta' pazjent) *versus* id-dieta waħedha (43.3 każ/1,000 sena ta' pazjent), p = 0.0023, u *versus* il-gruppi kkombinati ta' monoterapija b' sulphonylurea u insulina (40.1 każ/1,000 sena ta' pazjent), p = 0.0034
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kwalunkwe mortalità marbuta mad-dijabete: metformin 7.5 każ/1,000 sena ta' pazjent, dieta waħedha 12.7 każ/1,000 sena ta' pazjent, p = 0.017
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' mortalità totali: metformin 13.5 każ/1,000 sena ta' pazjent *versus* dieta waħedha 20.6 każ/1,000 sena ta' pazjent, (p = 0.011), u *versus* il-gruppi kkombinati ta' monoterapija b' sulphonylurea u insulina 18.9 każ/1,000 sena ta' pazjent (p = 0.021)

- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' infart mijokardijaku: metformin 11-il każ/1,000 sena ta' pazjent, dieta waħedha 18-il każ/1,000 sena ta' pazjent, ( $p = 0.01$ ).

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'Vokanamet f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fid-dijabete tat-tip 2 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### **VOKANAMET**

Studji ta' bijoekwivalenza f'individwi f'saħħithom urew li l-pilloli kombinati ta' Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg, u 150 mg/1000 mg huma bijoekwivalenti għal għoti ta' doži li jaqblu magħhom ta' canagliflozin flimkien ma' metformin bħala pilloli individwali.

L-għoti ta' Vokanamet 150 mg/1000 mg mal-ikel ma wassal għall-ebda bidla fl-esponiment totali għal canagliflozin. Ma kien hemm l-ebda bidla fl-AUC ta' metformin; madankollu, il-medja tal-ogħla konċentrazzjoni ta' metformin fil-plażma naqset b'16% meta ngħata mal-ikel. Ġie osservat dewmien fil-ħin biex tintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma għaž-żewġ komponenti (saġhtejn għal canagliflozin u siegħa għal metformin) f'kundizzjonijiet fejn il-persuna kienet kielek. Dan it-tibdil x'aktarx li mhuwiex rilevanti b'mod kliniku. Minhabba li metformin huwa rrakkomandat li jingħata mal-ikel biex titnaqqas l-inċidenza ta' reazzjonijiet gastrointestinali avversi, huwa rrakkomandat li Vokanamet jingħata mal-ikel biex titnaqqas l-intollerabilità gastrointestinali assoċjata ma' metformin.

### **CANAGLIFLOZIN**

Il-farmakokinetika ta' canagliflozin hija essenzjalment tixxiebah f'individwi f'saħħithom u pazjenti b'dijabete tat-tip 2. Wara għoti ta' doża waħda ta' 100 mg u 300 mg mill-ħalq f'individwi f'saħħithom, canagliflozin ġie assorbit malajr, bl-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma ( $T_{max}$  medjan) jseħħu minn siegħa sa saġhtejn wara d-doża. Is- $C_{max}$  u l-AUC ta' canagliflozin fil-plażma ždiedu b'mod fi proporzjon mad-doża minn 50 mg sa 300 mg. Il-*half-life* terminali apparenti ( $t_{1/2}$ ) (espressa bħala medja  $\pm$  *standard deviation*) kienet  $10.6 \pm 2.13$  sigħat u  $13.1 \pm 3.28$  sigħat għad-doži ta' 100 mg u 300 mg, rispettivament. L-istat fiss intlaħaq wara 4 ijiem sa 5 ijiem ta' għoti ta' doża darba kuljum b'canagliflozin 100 mg sa 300 mg. Canagliflozin ma jurix farmakokinetika li tiddependi mill-ħin, u akkumula fil-plażma sa 36% wara ħafna doži ta' 100 mg u 300 mg.

#### Assorbiment

Il-bijodisponibilità medja assoluta ta' canagliflozin mill-ħalq hija madwar 65%. L-għoti ta' canagliflozin flimkien ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' canagliflozin; għalhekk, canagliflozin jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru (ara sezzjoni 4.2).

#### Distribuzzjoni

Il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni ( $V_d$  - *volume of distribution*) ta' canagliflozin fl-istat fiss wara infużjoni waħda fil-vina f'individwi f'saħħithom kienet 83 litru, li tissuggerixxi distribuzzjoni estensiva fit-tessuti. Canagliflozin jintrabat b'mod estensiv mal-proteini fil-plażma (99%), l-aktar mal-albumina. L-irbit mal-proteini huwa indipendenti mill-konċentrazzjonijiet ta' canagliflozin fil-plażma. L-irbit mal-proteini tal-plażma ma jinbidilx b'mod sinifikanti f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied.

#### Bijotransformazzjoni

*O*-glukuronidazzjoni hija r-rotta prinċipali ta' tneħħija metabolika għal canagliflozin, li jiġi l-bičċa l-kbira glukuronidat permezz ta' UGT1A9 u UGT2B4 għal żewġ metaboliti *O*-glukuronajd mhux attivi. Fil-bnedmin metabolizmu (ossidattiv) ta' canagliflozin medjat minn CYP3A4 huwa minimu (madwar 7%).

Fi studji *in vitro*, canagliflozin la inibixxa CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, jew CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, u lanqas induċa CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 taċ-ċitokroma P450 f'konċentrazzjonijiet oġhla minn dawk terapewtiċi. Ma kien osservat l-ebda effett kliniku rilevanti fuq CYP3A4 *in vivo* (ara sezzjoni 4.5).

#### Eliminazzjoni

Wara għoti ta' doża waħda ta' [<sup>14</sup>C] canagliflozin mill-ħalq lil individwi f'saħħithom, 41.5%, 7.0%, u 3.2% tad-doża radjuattiva mogħtija ġew irkuprati fl-ippurgar bħala canagliflozin, metabolit idroksilat, u metabolit *O*-glukuronajd, rispettivament. Ftit li xejn kien hemm ċirkulazzjoni enteroepatika ta' canagliflozin.

Madwar 33% mid-doża radjutikkettata mogħtija tneħħiet fl-awrina, l-biċċa l-kbira bħala metaboliti *O*-glukuronajd (30.5%). Inqas minn 1% mid-doża tneħħiet bħala canagliflozin mhux mibdul fl-awrina. Tneħħija mill-kliewi tad-doži ta' 100 mg u 300 mg ta' canagliflozin kienet fuq medda minn 1.30 mL/min sa 1.55 mL/min.

Canagliflozin huwa sustanza bi tneħħija baxxa, b'medja ta' tneħħija sistemika ta' madwar 192 mL/min f'individwi f'saħħithom wata għoti fil-vina.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### Indeboliment tal-kliewi

Studju *open-label*, b'doża waħda evalwa l-farmakokinetika ta' canagliflozin 200 mg f'individwi bi gradi differenti ta' indeboliment tal-kliewi (klassifikati bl-użu ta' CrCl imsejsa fuq l-ekwazzjoni ta' Cockcroft-Gault) mqabbla ma' individwi f'saħħithom. L-istudju inkluda 8 individwi b'funzjoni normali tal-kliewi (CrCl ≥ 80 mL/min), 8 individwi b'indeboliment hafif tal-kliewi (CrCl 50 mL/min sa < 80 mL/min), 8 individwi b'indeboliment moderat tal-kliewi (CrCl 30 mL/min sa < 50 mL/min), u 8 individwi b'indeboliment qawwi tal-kliewi (CrCl < 30 mL/min) kif ukoll 8 individwi fl-aħħar stadju ta' mard tal-kliewi (ESRD - *end-stage renal disease*) fuq id-dijalizi tad-demmm.

Is-C<sub>max</sub> ta' canagliflozin żdied b'mod moderat bi 13%, b'29%, u b'29% f'individwi b'insuffiċjenza hafifa, moderata u qawwija tal-kliewi, rispettivament, iżda mhux fl-individwi li kienu fuq l-emojajalisi. Meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom, l-AUC ta' canagliflozin fil-plażma żdied b'madwar 17%, 63%, u 50% f'individwi b'indeboliment hafif, moderat u qawwi tal-kliewi, rispettivament, iżda kien jixxiebah f'individwi b'ESRD u individwi f'saħħithom.

Canagliflozin ffit li xejn jitneħħa bid-dijalizi tad-demmm.

##### Indeboliment tal-fwied

Meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied, il-medja geometrika tal-proporzjonijiet għas-C<sub>max</sub> u l-AUC<sub>∞</sub> ta' canagliflozin kienet 107% u 110%, rispettivament, f'individwi b'Child-Pugh tal-klassi A (indeboliment hafif tal-fwied) u 96% u 111%, rispettivament, f'individwi b'indeboliment tal-fwied Child-Pugh tal-klassi B (moderat) wara għoti ta' doża waħda ta' 300 mg ta' canagliflozin.

Dawn id-differenzi mhumiex meqjusa li għandhom sinifikat kliniku.

##### Anzjani (età ≥ 65 sena)

L-età ma kellha l-ebda effett ta' sinifikat kliniku fuq il-farmakokinetika ta' canagliflozin imsejsa fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 4.8).

##### Popolazzjoni pedjatrika

Studju pedjatriku ta' Fazi 1 eżamina l-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' canagliflozin fi tfal u adolexxenti fl-etajiet ta' bejn ≥ 10 sa < 18-il sena b'dijabete mellitus ta' tip 2. Ir-risponsi farmakokinetiċi u farmakodinamiċi osservati kienu konsistenti ma' dawk osservati f'individwi adulti.

##### Popolazzjoniet speċjali oħra

Farmakoġenetika

Kemm UGT1A9 kif ukoll UGT2B4 huma suġġetti għal polimorfizmu ġenetiku. F'analizi kollettiva ta' dejta klinika, żidiet ta' 26% fl-AUC ta' canagliflozin kienu osservati f'individwi li jkollhom UGT1A9\*1/\*3 u 18% f'dawk li jkollhom UGT2B4\*2/\*2. Dawn iż-żidiet fl-esponiment għal canagliflozin mhumiex mistennija li jkunu rilevanti b'mod kliniku. L-effett li wiehed ikun *homozygote* (UGT1A9\*3/\*3, frekwenza < 0.1%) probabbilment ikun aktar aċċentwat, iżda ma ġiex investigat.

Sess, razza/etnicità, jew indiċi tal-massa tal-ġisem ma kellhom l-ebda effett ta' sinifikat kliniku fuq il-farmakokinetika ta' canagliflozin imsejsa fuq analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

## METFORMIN

### Assorbiment

Wara doża mill-halq ta' pillola ta' metformin hydrochloride, is- $C_{max}$  jintlaħaq wara madwar saġhtejn u nofs ( $T_{max}$ ). Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' pillola ta' 500 mg jew 850 mg ta' metformin hydrochloride hija madwar 50-60% f'individwi f'saħħithom. Wara doża mill-halq, il-porzjon mhux assorbit irkuprat mill-ippurġar kien ta' 20-30%.

Wara għoti mill-halq, l-assorbiment ta' metformin ikun saturabbli u mhux komplut. Wiehed jassumi li l-farmakokinetika tal-assorbiment ta' metformin mhix lineari.

Bid-doži u l-iskedi tad-doži ta' metformin irrakkomandati, il-koncentrazzjonijiet tal-istat fiss fil-plażma jintlaħqu fi żmien 24-48 siegħa u b'mod ġenerali jkunu inqas minn 1 µg/mL. Fi provi kliniċi kkontrollati, is- $C_{max}$  ma qabizx il-5 µg/mL, anke bl-ogħla doži.

L-ikel inaqqas kemm minn metformin jiġi assorbit u jdewwem f'it l-assorbiment tiegħu. Wara għoti mill-halq ta' pillola ta' 850 mg, kien osservat tnaqqis ta' 40% fl-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma, tnaqqis ta' 25% fl-AUC, u tul ta' 35 minuta aktar fil-hin biex tintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijiex magħrufa.

### Distribuzzjoni

L-irbit mal-proteini tal-plażma huwa insinifikanti. Metformin jidhol fl-eritrociti. L-ogħla livell fid-demm huwa aktar baxx mill-ogħla livell fil-plażma u jidher bejn wiehed u iehor fl-istess hin. Iċ-ċelluli homor tad-demm x'aktarx jirrapreżentaw kompartiment sekondarju ta' distribuzzjoni. Il-medja ta'  $V_d$  kienet fuq firxa bejn 63–276 litru.

### Bijotrasformazzjoni

Metformin jitneħħa mhux mibdul fl-awrina. L-ebda metaboliti ma kienu identifikati fil-bniedem.

### Eliminazzjoni

Tneħħija ta' metformin mill-kliewi hija > 400 mL/min, li tindika li metformin hydrochloride jitneħħa permezz ta' filtrazzjoni mill-glomeruli u sekrezzjoni mit-tubuli. Wara doża mill-halq, il-*half-life* terminali ta' tneħħija li tidher hija madwar 6.5 sigħat.

Meta l-funzjoni tal-kliewi tkun indebolita, it-tneħħija mill-kliewi tonqos fi proporzjon ma' dik tal-kreatinina u għalhekk il-*half-life* ta' tneħħija titwal, u twassal għal żieda fil-livelli ta' metformin fil-plażma.

### Popolazzjoni pedjatrika

Studju b'doża waħda: Wara doži waħdiet ta' metformin hydrochloride 500 mg, pazjenti pedjatriċi urew profil farmakokinetiku jixbah lil dak osservat f'adulti f'saħħithom.

Studju b'hafna doži: Dejta hija ristretta għal studju wiehed. Wara doži ripetuti ta' 500 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem f'pazjenti pedjatriċi, l-ogħla  $C_{max}$  u  $AUC_{0-t}$  tnaqqsu b'madwar 33% u 40%, rispettivament meta mqabbla ma' adulti dijabetiċi li rċievew doži ripetuti ta' 500 mg darbtejn kuljum għal 14-il jum. Dan għandu rilevanza klinika limitata minhabba li d-doża hija titrata b'mod individwali msejsa fuq il-kontroll glicemiku.



### 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

#### Canagliflozin

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Canagliflozin ma wera l-ebda effetti fuq il-fertilità u l-iżvilupp bikri tal-embriju fil-far f' esponimenti sa 19-il darba aktar mill-esponiment uman bid-doża massima rrakkomandata għall-bnedmin (MRHD – *maximum recommended human dose*).

Fi studju tal-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-firien, kien osservat dewmien fl-ossifikazzjoni tal-ghadam metatarsali f' esponimenti sistemici ta' 73 darba u 19-il darba oghla mill-esponimenti klinici bid-dozi ta' 100 mg u 300 mg. Mhux magħruf jekk dewmien fl-ossifikazzjoni jistax jiġi attribwit għall-effetti ta' canagliflozin fuq l-omeostasi tal-kalċju osservata f' firien adulti.

Fi studju ta' żvilupp qabel u wara t-twelid, canagliflozin mogħti lill-firien nisa mill-jum 6 ta' ġestazzjoni sa jum 20 ta' treddigh wassal għal tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-frieh irġiel u nisa b' dozi > 30 mg/kg/jum (esponimenti ta' ≥ 5.9 darbiet l-esponiment uman għal canagliflozin bl-MHRD) tossici għall-omm. It-tossicità fl-omm kienet limitata għal tnaqqis fiż-żieda tal-piż tal-ġisem.

Studju f' firien żgħażaġh fejn canagliflozin ingħata minn jum 1 sa jum 90 wara t-twelid ma weriex zieda fis-sensittività meta tqabbel mal-effetti osservati fil-firien adulti. Madankollu, ġiet innutata dilatazzjoni tal-pelvi tal-kilwa f' Livell fejn ma jiġi Osservat l-Ebda Effett (NOEL - *No Observed Effect Level*) b' esponimenti ta' 2.4 drabi aktar u 0.6 drabi aktar mill-esponimenti klinici b' dozi ta' 100 mg u 300 mg, rispettivament, u ma marritx kompletament lura għan-normal fi żmien il-perjodu ta' madwar xahar ta' rkupru. Sejbiet persistenti fil-kliewi tal-firien żgħażaġh jistgħu wisq probabbli jiġu attribwiti għal tnaqqis fil-hila tal-kilwa tal-far li qed tiżviluppa li timmanigġa ż-żidiet fil-volumi tal-awrina minhabba canagliflozin, għaliex il-maturazzjoni funzjonali tal-kilwa tal-far tkompli sejra sal-età ta' 6 ġimgħat.

Canagliflozin ma ziedx l-inċidenza ta' tumuri fi ġrieden irġiel u nisa fi studju ta' sentejn b' dozi ta' 10, 30, u 100 mg/kg. L-oghla doża ta' 100 mg/kg ipprovdiet doża sa 14-il darba aktar mid-doża klinika ta' 300 mg abbażi ta' esponiment bl-AUC. Canagliflozin zied l-inċidenza ta' tumuri taċ-ċellula ta' Leydig tat-testikoli f' firien irġiel bid-dozi kollha ttestjati (10, 30, u 100 mg/kg); l-aktar doża baxxa ta' 10 mg/kg hija madwar 1.5 drabi aktar mid-doża klinika ta' 300 mg abbażi ta' esponiment bl-AUC. Id-dozi oghla ta' canagliflozin (100 mg/kg) f' firien irġiel u nisa ziedu l-inċidenza ta' feokromoċitomi u tumuri tat-tubuli tal-kliewi. Abbażi ta' esponiment bl-AUC, in-NOEL ta' 30 mg/kg/kuljum għal feokromoċitomi u tumuri tat-tubuli tal-kliewi huwa madwar 4.5 drabi aktar mill-esponiment bid-doża klinika ta' kuljum ta' 300 mg. Imsejsa fuq studji mekkanistiċi qabel u waqt l-użu kliniku, tumuri taċ-ċellula ta' Leydig, tumuri tat-tubuli tal-kliewi u feokromoċitomi huma kkunsidrati li huma speċifiċi għall-firien. Tumuri tat-tubuli tal-kliewi u feokromoċitomi fil-firien ikkaġunati b' canagliflozin jidhru li huma kkawżati minn assorbiment hażin ta' karboidrati bħala konsegwenza ta' attività inibitorja ta' canagliflozin fuq SGLT1 tal-intestini fil-ġewwieni tal-firien; studji mekkanistiċi klinici ma urewx assorbiment hażin fil-bnedmin b' dozi ta' canagliflozin sa darbtejn aktar mill-oghla doża klinika rrakkomandata. It-tumuri taċ-ċellula ta' Leydig huma assoċjati ma' zieda fl-ormon *luteinizing* (LH - *luteinizing hormone*), li huwa mekkanizmu magħruf ta' formazzjoni ta' tumuri taċ-ċellula ta' Leydig fil-firien. Fi studju kliniku ta' 12-il ġimgħa LH mhux stimulat ma ziedx f' pazjenti rġiel ikkurati b' canagliflozin.

#### Metformin

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, u fertilità, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Rapport ta' Stima tar-Riskju Ambjentali: ma huwa mistenni l-ebda impatt ambjentali mill-użu kliniku ta' kull wieħed mis-sustanzi attivi canagliflozin jew metformin f' Vokanamet.

### Canagliflozin/Metformin

Fi studju dwar l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-firien, metformin wahdu (300 mg/kg/jum) ikkawża ossifikazzjoni nieqsa/mhux kompluta, filwaqt li canagliflozin wahdu (60 mg/kg/jum) ma kellu l-ebda effetti. Meta canagliflozin/metformin inghata b'60/300 mg/kg/jum (livelli ta' esponiment 11 u 13-il darba aktar mill-esponiment kliniku ghal canagliflozin u metformin, rispettivament, b'dozi ta' 300/2000 mg), l-effetti kienu jidhru hafna aktar meta mqabbla ma' metformin wahdu.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose  
Hypromellose  
Croscarmellose sodium  
Magnesium stearate

#### Kisja tar-rita

##### Vokanamet 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

Macrogol (3350)  
Polyvinyl alcohol  
Talc  
Titanium dioxide (E171)  
Iron oxide aħmar (E172)  
Iron oxide iswed (E172)

##### Vokanamet 50 mg/1000 mg pilloli miksijin b'rita

Macrogol (3350)  
Polyvinyl alcohol  
Talc  
Titanium dioxide (E171)  
Iron oxide aħmar (E172)  
Iron oxide isfar (E172)

##### Vokanamet 150 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

Macrogol (3350)  
Polyvinyl alcohol  
Talc  
Titanium dioxide (E171)  
Iron oxide isfar (E172)

##### Vokanamet 150 mg/1000 mg pilloli miksijin b'rita

Macrogol (3350)  
Polyvinyl alcohol  
Talc  
Titanium dioxide (E171)  
Iron oxide aħmar (E172)  
Iron oxide iswed (E172)

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

### **6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Flixkun HDPE b' għatu li ma jistax jinfetaħ mit-tfal, b' sigill magħluq b' induzzjoni, u dessikant. Il-fliexken fihom 20 jew 60 pillola miksija b' rita.

Daqsijiet tal-pakkett:

1 x 20 pillola miksija b' rita

1 x 60 pillola miksija b' rita

180 (3 x 60) pillola miksija b' rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

L-ebda htigijiet speċjali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Vokanamet 50 mg/850 mg pilloli miksijin b' rita

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

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

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

Vokanamet 50 mg/1000 mg pilloli miksijin b' rita

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

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

EU/1/14/918/006 (180 pillola s)

Vokanamet 150 mg/850 mg pilloli miksijin b' rita

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

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

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

Vokanamet 150 mg/1000 mg pilloli miksijin b' rita

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

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

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

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 t' April 2014

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**



## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **KARTUNA TA' BARRA**

## **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Vokanamet 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita  
Vokanamet 50 mg/1000 mg pilloli miksijin b'rita  
Vokanamet 150 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita  
Vokanamet 150 mg/1000 mg pilloli miksijin b'rita  
canagliflozin/metformin hydrochloride

## **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg canagliflozin, u 850 mg metformin hydrochloride.

Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg canagliflozin, u 1000 mg metformin hydrochloride.

Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg canagliflozin, u 850 mg metformin hydrochloride.

Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg canagliflozin, u 1000 mg metformin hydrochloride.

## **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

## **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

20 pillola miksijin b'rita  
60 pillola miksijin b'rita  
60 pillola miksijin b'rita. Parti minn pakkett b'hafna, ma jistax jinbiegħ wahdu.

## **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.  
Użu orali.

## **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

## **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN****11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

## 16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Vokanamet 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita  
Vokanamet 50 mg/1000 mg pilloli miksijin b'rita  
Vokanamet 150 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita  
Vokanamet 150 mg/1000 mg pilloli miksijin b'rita  
canagliflozin/metformin hydrochloride

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg canagliflozin, u 850 mg metformin hydrochloride.

Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg canagliflozin, u 1000 mg metformin hydrochloride.

Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg canagliflozin, u 850 mg metformin hydrochloride.

Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg canagliflozin, u 1000 mg metformin hydrochloride.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

20 pillola miksijin b'rita  
60 pillola miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **TIKKETTA (tal-pakkett b'hafna)**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Vokanamet 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita  
Vokanamet 50 mg/1000 mg pilloli miksijin b'rita  
Vokanamet 150 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita  
Vokanamet 150 mg/1000 mg pilloli miksijin b'rita  
canagliflozin/metformin hydrochloride

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg canagliflozin, u 850 mg metformin hydrochloride.

Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg canagliflozin, u 1000 mg metformin hydrochloride.

Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg canagliflozin, u 850 mg metformin hydrochloride.

Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg canagliflozin, u 1000 mg metformin hydrochloride.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett b'hafna: 180 (3 pakketti ta' 60) pillola miksija b'rita

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

#### **8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 pillola)  
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 pillola)  
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 pillola)  
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 pillola)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Vokanamet 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita**  
**Vokanamet 50 mg/1000 mg pilloli miksijin b'rita**  
**Vokanamet 150 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita**  
**Vokanamet 150 mg/1000 mg pilloli miksijin b'rita**

canagliflozin/metformin hydrochloride

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Vokanamet u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Vokanamet
3. Kif għandek tiehu Vokanamet
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Vokanamet
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### **1. X'inhu Vokanamet u għalxiex jintuża**

Vokanamet fih żewġ sustanzi attivi differenti, canagliflozin u metformin. Dawn huma żewġ mediċini li jaħdmu flimkien b'modi differenti biex ibaxxu l-livelli ta' glukożju (zokkor) fid-demm f'adulti b'dijabete tat-tip 2.

Din il-mediċina tista'tintuża waħedha jew flimkien ma' mediċini oħra li inti tista' tkun qed tuża biex tikkura d-dijabete tat-tip 2 tiegħek (bħal insulina, inibitur ta' DPP-4 [bħal sitagliptin, saxagliptin, jew linagliptin], xi sulphonylurea [bħal glimepiride jew glipizide], jew pioglitazone) li jbaxxu l-livelli taz-zokkor fid-demm. Jista' jkun li inti diġà qed tiehu waħda jew aktar minn dawn biex tikkura d-dijabete tat-tip 2 tiegħek. Vokanamet jintuża meta z-zokkor fid-demm tiegħek ma jkunx jista' jiġi kkontrollat b'mod xieraq b'metformin waħdu jew flimkien ma' mediċini oħra għad-dijabete. Jekk inti diġà qed tiehu kemm canagliflozin kif ukoll metformin bħala pilloli separati, Vokanamet jista' jissostitwixxihom f'pillola waħda.

Huwa importanti li tkompli ssegwi l-pariri dwar id-dieta u l-eżerċizzju mogħtija mit-tabib jew mill-infermier tiegħek.

### **X'inhom dijabete tat-tip 2?**

Dijabete tat-tip 2 hija kundizzjoni li fiha l-ġisem tiegħek ma' jagħmilx insulina biżżejjed, u l-insulina li l-ġisem tiegħek jipproduċi ma taħdimx kif suppost. Il-ġisem tiegħek jista' wkoll jipproduċi wisq zokkor. Meta jiġri dan, iz-zokkor (glukożju) jakkumula fid-demm. Dan jista' jwassal għal kundizzjonijiet mediċi serji bħal ma huma mard tal-qalb, mard tal-kliewi, telf tad-dawl, u amputazzjoni.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Vokanamet

### Tihux Vokanamet

- jekk inti allergiku għal canagliflozin, metformin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti għandek problemi fil-fwied
- jekk għandek funzjoni tal-kliewi imnaqqa b' mod sever
- jekk għandek dijabete mhux ikkontrollata, b'perezempju, iperglicemija severa (glucose għoli fid-demmm), dardir, rimettar, dijarea, telf mgħaġġel fil-piż, aċidożi lattika (ara "Riskju ta' aċidożi lattika" hawn taht) jew ketoaċidożi. Ketoaċidożi hija kundizzjoni fejn sustanzi msejha 'korpi ta' ketoni' jakkumulaw fid-demmm u jistgħu jwasslu għal prekoma dijabetika. Sintomi jinkludu wġiġh fl-istonku, tehid ta' nifs mgħaġġel u fil-fond, nġhas jew in-nifs tiegħek jizviluppa riha ta' frott mhux tas-soltu.
- jekk inti għandek infezzjoni qawwija
- jekk tlift hafna ilma minn ġismek (deidratazzjoni), eż. minhabba dijarea li damet jew li kienet qawwija, jew jekk inti rremettejt hafna drabi wara xulxin
- jekk għandek pre-koma tad-dijabete
- jekk dan l-aħħar tak attack tal-qalb jew għandek problemi severi biċ-cirkulazzjoni tad-demmm, bħal 'xokk' jew diffikultà bit-tehid tan-nifs
- jekk tixrob l-alkohol b' mod eċċessiv (kuljum jew inkella minn zmien għal zmien)
- jekk inti għandek jew dan l-aħħar kellek insufficjenza tal-qalb.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

#### **Riskju ta' aċidożi lattika**

Vokanamet jista' jikkawza effett sekondarju rari hafna, izda serju hafna li jissejjah aċidożi lattika, b' mod partikulari jekk il-kliewi tiegħek ma jkunux qed jahdmu sew. Ir-riskju li wiehed jizviluppa aċidożi lattika jizdied ukoll b' dijabete mhux ikkontrollata, infezzjonijiet serji, sawm fit-tul jew konsum ta' alkohol, deidratazzjoni (ara aktar informazzjoni hawn taht), problemi fil-fwied u kwalunkwe kundizzjonijiet mediċi li fihom xi parti tal-ġisem jkollha provvista ta' ossiġnu mnaqqa (bħal mard tal-qalb sever u akut).

Jekk xi wahda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, kellem lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

**Waqqaf it-tehid ta' Vokanamet għal zmien qasir jekk għandek kundizzjoni li tista' tkun assoċjata ma' deidratazzjoni** (telf sinifikanti ta' fluwidu tal-ġisem) bħal rimettar sever, dijarea, deni, esponiment għal shana jew jekk tixrob inqas fluwidu min-normal. Kellem lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

**Waqqaf it-tehid ta' Vokanamet u kkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament jekk ikollok xi whud mis-sintomi ta' aċidożi lattika**, għax din il-kundizzjoni tista' twassal għal koma. Sintomi ta' aċidożi lattika jinkludu:

- rimettar
- uġiġh fl-istonku (uġiġh addominali)
- bughawwieġ fil-muskoli
- sensazzjoni ġenerali li ma tiflahx flimkien ma' gheja severa
- diffikultà biex tiehu n-nifs
- temperatura tal-ġisem u tahbit tal-qalb imnaqqa

Aċidożi lattika hija emergenza medika u għandha tiġi ttrattata fi sptar.

Kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tiehu din il-medicina, u matul it-trattament:

- dwar dak li tista' tagħmel biex tevita d-deidrazzjoni
- jekk inti għandek dijabete tat-tip 1 (il-ġisem tiegħek ma jipproduci l-ebda insulina). Vokanamet m'għandux jintuza biex jikkura din il-kundizzjoni.

- jekk ikollok telf ta' piż f'daqqa, thossok imdardar/ra jew tirremetti, ikollok uġiġh fl-istonku, ghatx eċċessiv, tehid tan-nifs mgħaġġel u fil-fond, konfużjoni, xejra ta' nġhas jew gheja mhux normali, nifs b'riha helwa, toġhma helwa jew toġhma ta' metall f'halqek jew riha differenti fl-awrina jew fl-għaraq tiegħek, ikkuntattja tabib jew l-eqreb sptar minnufih. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' "ketoacidozi tad-dijabete" – problema rari iżda serja, li xi drabi tkun ta' theddida għall-hajja li jista' jkollok mid-dijabete minhabba zieda fil-livelli ta' "sustanzi marbuta mal-ke-ton" fl-awrina jew fid-dem-m, li jidhru fit-testijiet. Ir-riskju li tiżviluppa ketoacidozi tad-dijabete jista' jżiddied minn sawm fit-tul, konsum eċċessiv ta' alkoħol, deidratazzjoni, tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina, jew zieda fil-htieġa tal-insulina minhabba operazzjoni serja jew mard serju.
- jekk inti qatt kellek mard serju tal-qalb jew jekk inti għaddietek puplesija
- jekk inti qiegħed fuq mediċini biex ibaxxulek il-pessjoni (mediċini kontra l-pessjoni għolja) jew qatt kellek pessjoni baxxa. Aktar informazzjoni hija mogħtija taħt f'"Mediċini oħra u Vokanamet".
- Huwa importanti li tiċċekkja saqajk b'mod regolari u ssegwi xi pariri oħra li nġhatajt mill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek dwar il-kura tas-saqajn u idratazzjoni xierqa. Inti għandek tavża lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tinnota xi feriti jew telf ta' kulur, jew jekk ikollok xi sensitività jew uġiġh f'saqajk. Xi studji jindikaw li t-tehid ta' canagliflozin jista' jkun li kkontribwixxa għar-riskju ta' amputazzjoni fir-riġel (l-aktar amputazzjoni ta' saba tas-sieq).

### **Funzjoni tal-kliewi**

Il-kliewi tiegħek se jiġu ttestjati b'test tad-dem-m qabel tibda u waqt it-trattament b'Vokanamet. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek mill-inqas darba fis-sena jew aktar ta' spiss jekk inti anzjan/a u/jew jekk għandek funzjoni tal-kliewi li qed tmur għall-aġħar.

### **Kirurgija**

Jekk għandek bżonn kirurgija maġġuri għandek tieqaf tieħu Vokanamet matul u għal xi żmien wara l-proċedura. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda t-trattament tiegħek b'Vokanamet mill-ġdid.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx bżonn xi kura oħra biex tikkontrolla z-zokkor fid-dem-m tiegħek waqt li tkun waqaf tieħu Vokanamet. Huwa importanti li inti ssegwi l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek b'attenzjoni.

### **Glukożju fl-awrina**

Minhabba l-mod kif jaħdem canagliflozin, l-awrina tiegħek se tagħti riżultat pożittiv għaz-zokkor (glukożju) waqt li inti tkun fuq din il-mediċina.

### **Tfal u adolexxenti**

Vokanamet mhux rakkomanadat għal tfal u adolexxenti ta' taħt it-18-il sena.

### **Mediċini oħra u Vokanamet**

Jekk għandek bżonn tieħu injezzjoni ta' mezz ta' kuntrast li fih il-jodju fid-dem-m tiegħek, pereżempju f'kuntest ta' X-ray jew skan, inti trid tieqaf tieħu Vokanamet qabel jew fil-hin tal-injezzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda t-trattament tiegħek b'Vokanamet mill-ġdid.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tkun ser tieħu xi mediċina oħra. Dan minhabba li din il-mediċina tista' taffettwa l-mod li bih jaħdmu xi mediċini oħra. Barra minn hekk, xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod li bih taħdem din il-mediċina. Jista' jkollok bżonn testijiet tal-glucose fid-dem-m u tal-funzjoni tal-kliewi aktar ta' spiss, jew it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-dożaġġ ta' Vokanamet. Huwa importanti hafna li wieħed isemmi dan li ġej:

- insulina jew xi sulphonylurea (bħal glimepiride jew glipizide) għad-dijabete – it-tabib tiegħek jista' jkun irid inaqqaslek id-doża biex jevita li l-livell taz-zokkor fid-dem-m tiegħek jitbaxxa wisq (ipoglicemija)
- mediċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina (dijuretiċi)

- St. John's wort (medicina magħmula mill-hxejjex li tintuża biex tikkura depressjoni)
- carbamazepine, phenytoin, jew phenobarbital (medicini li jintużaw biex jikkontrollaw l-aċċessjonijiet)
- efavirenz jew ritonavir (medicina li tintuża biex tikkura infezzjoni bl-HIV)
- rifampicin (antibijotiku li jintuża biex jikkura t-tuberkulozi)
- cholestyramine (medicina li tintuża biex tnaqqas il-livelli tal-kolesterol fid-demmm). Ara sezzjoni 3, "Kif għandek tiehu din il-medicina".
- digoxin jew digitoxin (medicini li jintużaw għal ċerti problemi tal-qalb). Il-livell ta' digoxin jew digitoxin fid-demmm tiegħek jista' jkollu bżonn jiġi ċċekkjat jekk dawn jittiehdu ma' Vokanamet.
- dabigatran (medicina li traqqaq id-demmm biex tnaqqas ir-riskju li jifforma tagħqid tad-demmm)
- medicini li fihom l-alkoħol. Ara s-sezzjoni, "Vokanamet ma' alkoħol".
- cimetidine (medicina użata biex tikkura problemi fl-istonku)
- kortikosteroidi (jintużaw biex jikkuraw varjetà ta' kundizzjonijiet, bħal infjammazzjoni qawwija fil-gilda jew fl-ażma) li jingħataw mill-ħalq, bħala injezzjoni jew li jingibdu man-nifs
- agonisti ta' beta 2 (bħal salbutamol jew terbutaline) li jintużaw għall-kura tal-ażma.
- medicini użati biex jitrattaw l-uġiħ u l-infjammazzjoni (NSAID u inibituri ta' COX-2, bħal ibuprofen u celecoxib)
- ċerti medicini għat-trattament ta' pressjoni għolja (inibituri ta' ACE u antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II)

### **Vokanamet ma' alkoħol**

Evita konsum eċċessiv ta' alkoħol waqt li tkun qed tiehu din il-medicina peress li dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika. Ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet".

### **Tqala u treddiġh**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Canagliflozin, wiehed mis-sustanzi ta' Vokanamet, m'għandux jintuża waqt it-tqala. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar mod biex tikkontrolla z-zokkor fid-demmm tiegħek mingħajr Vokanamet malli tkun taf li inti tqila.

M'għandekx tiehu din il-medicina jekk inti qed tredda'. Kellem lit-tabib tiegħek dwar jekk tiqafx tiehu din il-medicina jew tiqafx tredda'.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Vokanamet m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq vettura, rota, u tuża għoddod jew thaddem magni. Madankollu, kienu rrapportati sturdament jew mejt, li jstgħu jaffettwaw il-hila biex issuq vettura, rota, jew tuża għoddod jew thaddem magni.

Meta tiehu Vokanamet ma' medicini oħra għad-dijabete msejħa sulphonylureas (bħal glimepiride jew glipizide) jew mal-insulina jista' jiżdied ir-riskju li jkollok livell baxx ta' zokkor fid-demmm (ipoglicemija). Is-sinjali jinkludu vista mċajpra, tnevmim fix-xufftejn, roghda, għaraq, tidher musfar/a, bidla fil-burdata, jew thossok ansjuż/a jew konfuż/a. Dan jista' jaffettwa l-hila tiegħek li ssuq vettura, rota jew tuża kwalunkwe għoddod jew magni. Għid lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr jekk ikollok xi sinjali ta' zokkor baxx fid-demmm.

## **3. Kif għandek tiehu Vokanamet**

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### **Kemm għandek tiehu**

- Id-doża ta' Vokanamet hija pillola wahda darbtejn kuljum.

- Il-qawwa ta' Vokanamet li se tiehu tvarja skont il-kondizzjoni tieghek u l-ammont ta' canagliflozin u metformin mehtieg biex jikkontrollalek iz-zokkor fid-demm tieghek.
- It-tabib se jordnalek il-qawwa tad-doża li hija l-aħjar għalik.

#### **Kif ghandek tiehu din il-medicina**

- Ibla' l-pillola shiha ma' mill-anqas nofs tazza ilma.
- L-aħjar li tiehu l-pillola tieghek ma' ikla. Dan inaqaslek iċ-ċans ta' taqlib fl-istonku.
- Ipprova hu l-pillola fl-istess hin kuljum. Dan jghinek biex tiftakar tohdha.
- Jekk it-tabib tieghek ordnalek din il-medicina flimkien ma' kwalunkwe medicina biex tbaxxi l-kolesterol bħal cholestyramine inti ghandek tiehu din il-medicina mill-inqas siegħa qabel jew minn 4 sigħat sa 6 sigħat wara l-medicina li tbaxxi l-kolesterol.

It-tabib tieghek jista' jordnalek Vokanamet flimkien ma' medicinali ohra li tbaxxi l-glukożju. Ftakar hu l-medicini kollha kif qallek it-tabib tieghek biex tikseb l-aħjar rizultati għal saħhtek.

#### **Dieta u eżerċizzju**

Biex tikkontrolla d-dijabete tieghek, inti xorta ghandek bżonn issegwi l-pariri tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tieghek dwar id-dieta u l-eżerċizzju. B'mod partikolari, jekk inti qed issegwi dieta tad-dijabete għall-kontroll tal-piż, kompli segwiha waqt li inti tkun qed tiehu din il-medicina.

#### **Jekk tiehu Vokanamet aktar milli suppost**

Jekk tiehu aktar minn din il-medicina milli suppost, kellem lit-tabib tieghek minnufih.

#### **Jekk tinsa tiehu Vokanamet**

- Jekk tinsa tiehu doża, hudha malli tiftakar. Madankollu, jekk ikun kważi wasal il-hin għad-doża li jkun imiss, aqbeż id-doża li tkun insejt tiehu.
- M'ghandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

#### **Jekk tieqaf tiehu Vokanamet**

Il-livell taz-zokkor fid-demm tieghek jista' jogħla jekk inti tieqaf tiehu din il-medicina. Tiqafx tiehu din il-medicina mingħajr mal-ewwel tkellem lit-tabib tieghek.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, jew lill-ispizjar jew l-infermier tieghek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

**Ieqaf hu Vokanamet immedjatement u kkuntattja tabib jew mur fl-eqreb sptar mill-ewwel jekk ghandek xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:**

#### **Aċidożi lattika (rari hafna, tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 10,000)**

Vokanamet jista' jikkawża effett sekondarju rari hafna, izda serju hafna li jissejjah aċidożi lattika (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Jekk jiġri dan, inti trid **tieqaf tiehu Vokanamet u tikkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatement**, għax aċidożi lattika tista' twassal għal koma.

**Ieqaf hu Vokanamet u kkuntattja tabib kemm jista' jkun malajr jekk ghandek xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin:**

#### **Deidratazzjoni (mhux komuni, tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 100)**

- telf ta' wisq fluwidu minn ġismek (deidratazzjoni). Din tiġri iktar ta' spiss f'persuni anzjani (li għandhom minn 75 sena 'l fuq), persuni bi problemi fil-kliewi, u persuni li qed jieħdu pilloli tal-"pipi" (dijuretici).

Sinjali possibbli ta' deidratazzjoni huma:

- itik mejt jew thossok stordut/a
- tintilef minn sensik (hass ħazin) jew thossok stordut/a jew ihossok ħazin meta tqum bilwieqfa
- ħalq xott ħafna jew iwahħal, thossok bil-ghatx ħafna
- thossok dgħajjef ħafna jew ghajjien
- tgħamel ftit jew ma tagħmilx awrina
- qalb thabbat tgħaġġel.

**Ikkuntattja tabib jew l-eqreb sptar minnufih jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin:**

**Ketoacidozi tad-dijabete (rari, tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 1,000)**

Dawn huma s-sinjali ta' ketoacidozi tad-dijabete (ara wkoll sezzjoni 2 Twissijiet u prekawzjonijiet):

- zieda fil-livelli ta' "sustanzi marbuta mal-ke-ton" fl-awrina jew fid-dem-m tiegħek
- telf ta' piż f'daqqa
- thossok imdardar jew tirremetti
- uġiġħ fl-istonku
- għatx eċċessiv
- tehid tan-nifs mgħaġġel u fil-fond
- konfużjoni
- xejra ta' nġhas jew gheja mhux tas-soltu
- nifs b'riħa ħelwa, toġhma ħelwa jew toġhma ta' metall f'ħalqek jew riħa differenti fl-awrina jew fl-gharaq tiegħek.

Dan jista' jseħħ irrispettivament mill-livell tal-glukożju fid-dem-m tiegħek. It-tabib jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament b'Vokanamet b'mod temporanju jew permanenti.

**Għid lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr jekk inti għandek xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin:**

**Ipoglicemija (komuni ħafna, tista' taffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10)**

- livelli baxxi ta' zokkor fid-dem-m (ipoglicemija) – meta tieħu din il-medicina mal-insulina jew xi sulphonylurea (bħal glimepiride jew glipizide).

Sinjali possibbli ta' livell baxx ta' zokkor fid-dem-m huma:

- vista mċajpra
- xufftejn iniggżu
- roġħda, għaraq, tidher musfar
- bidla fil-burdata jew thossok ansjuż/a jew konfuż/a.

It-tabib tiegħek se jgħidlek kif tikkura livelli baxxi ta' zokkor fid-dem-m u x'għandek tagħmel jekk ikollok xi wiehed mis-sinjali t'hawn fuq.

**Effetti sekondarji ohra meta tieħu canagliflozin waħdu:**

**Komuni ħafna (tista' taffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10)**

- infezzjoni bil-ħmira fil-vagina.

**Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)**

- raxx jew ħmura fil-pene jew fil-gilda li tixxammar (infezzjoni bil-ħmira)
- infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina
- tibdil fl-ghamil tal-awrina (inkluż tagħmel l-awrina b'mod aktar frekwenti jew f'ammonti akbar, b'zonn urġenti li tagħmel l-awrina, b'zonn li tagħmel l-awrina bil-lejl)
- stitikezza
- thossok bil-ghatx
- thossok imdardar/ra (nawsja)
- testijiet tad-dem-m jistghu juru tibdil fil-livelli tax-xaħam fid-dem-m (kolesterol) u zidiet fl-ammont ta' ċelloli ħomor tad-dem-m fid-dem-m tiegħek (ematokrit).

### **Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)**

- raxx jew ġilda hamra – dawn jistghu jkunu bil-hakk u jinkludu hotob imqabbza, tnixxija ta' fluwidu jew infafet
- horriqija
- testijiet tad-demmm jistghu juru tibdil marbut mal-funzjoni tal-kliewi (zieda fil-kreatinina jew fil-urea) jew zieda fil-potassium
- testijiet tad-demmm jistghu juru zieda fil-livell ta' fosfat fid-demmm tieghek
- ksur fl-ghadam.
- insufficjenza tal-kliewi (l-aktar bhala konsegwenza ta' wisq telf ta' fluwidu mill-ġisem tieghek).
- amputazzjonijiet fir-rigiel (l-aktar ta' saba' tas-sieq) speċjalment jekk inti qiegħed f'riskju kbir ta' mard tal-qalb.

### **Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1,000)**

- reazzjoni allergika severa (tista' tinkludi nefha tal-wieċ, xofftejn, halq, ilsien, jew grizmejn li tista' twassal għal diffikultà biex tiehu n-nifs).

### **Effetti sekondarji meta tiehu metformin wahdu li ma kinux deskritti għal canagliflozin:**

- komuni hafna: thossok imdardar/ra (nawsja), tirremetti, dijarea, ugiġh fl-istonku, u telf t'apit
- komuni: toġhma ta' metall (disturb fit-toġhma)
- rari hafna: tnaqqis fil-livelli ta' vitamina B<sub>12</sub> (jista' jikkawża anemija - għadd baxx ta' ċelluli homor tad-demmm), disturbi fit-test tal-funzjoni tal-fwied, epatite (problema fil-fwied), u hakk.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwix elenkat f'dan il-fulejett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Vokanamet**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Tużax Vokanamet jekk il-pakkett fih xi hsara jew għandu sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Vokanamet**

- Is-sustanzi attivi huma canagliflozin u metformin hydrochloride.
  - Kull pillola ta' 50 mg/850 mg fiha 50 mg ta' canagliflozin u 850 mg ta' metformin hydrochloride.
  - Kull pillola ta' 50 mg/1000 mg fiha 50 mg ta' canagliflozin u 1000 mg ta' metformin hydrochloride.
  - Kull pillola ta' 150 mg/850 mg fiha 150 mg ta' canagliflozin u 850 mg ta' metformin hydrochloride.

- Kull pillola ta' 150 mg/1000 mg fiha 150 mg ta' canagliflozin u 1000 mg ta' metformin hydrochloride.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
  - Qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose, hypromellose, croscarmellose sodium, u magnesium stearate.
  - Kisja tar-rita:
    - pilloli ta' 50 mg/850 mg: macrogol (3350), polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide (E 171), iron oxide aħmar (E172) u iron oxide iswed (E172).
    - pilloli ta' 50 mg/1000 mg: macrogol (3350), polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide (E 171), iron oxide isfar (E172), u iron oxide aħmar (E172).
    - pilloli ta' 150 mg/850 mg: macrogol (3350), polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide (E 171), u iron oxide isfar (E172).
    - pilloli ta' 150 mg/1000 mg: macrogol (3350), polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide (E 171), iron oxide aħmar (E172) u iron oxide iswed (E172).

#### **Kif jidher Vokanamet u l-kontenut tal-pakkett**

- Il-pilloli Vokanamet 50 mg/850 mg miksijin b'rita (pilloli) huma roża, forma ta' kapsula, b'tul ta' 20 mm, u mnaqqxa b'"CM" fuq naħa waħda u "358" fuq in-naħa l-oħra.
- Il-pilloli Vokanamet 50 mg/1000 mg miksijin b'rita (pilloli) huma beġ, forma ta' kapsula, b'tul ta' 21 mm, u mnaqqxa b'"CM" fuq naħa waħda u "551" fuq in-naħa l-oħra.
- Il-pilloli Vokanamet 150 mg/850 mg miksijin b'rita (pilloli) huma sofor ċari, forma ta' kapsula, b'tul ta' 21 mm, u mnaqqxa b'"CM" fuq naħa waħda u "418" fuq in-naħa l-oħra.
- Il-pilloli Vokanamet 150 mg/1000 mg miksijin b'rita (pilloli) huma vjola, forma ta' kapsula, b'tul ta' 22 mm, u mnaqqxa b'"CM" fuq naħa waħda u "611" fuq in-naħa l-oħra.

Vokanamet huwa disponibbli fi fliexken HDPE li ma jistgħux jinfethu mit-tfal. Id-daqsijiet tal-pakketti huma kartun ta' 20, 60, u 180 pillola (3 fliexken li fihom 60 pillola l-wiehed).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

#### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

#### **Manifattur**

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### **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

**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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**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 1 494 567 444

**Dan il-fuljett kien approvat f' {xahar SSSS}.**

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.