

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vokanamet 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
Vokanamet 50 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
Vokanamet 150 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
Vokanamet 150 mg/1,000 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/1,000 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg ta' canagliflozin, u 1,000 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/1,000 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg ta' canagliflozin, u 1,000 mg ta' metformin hydrochloride.

Għal-lista sħiħa 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, miksija b'rita, u mnaqqxa b'"CM" fuq naħa waħda u "358" fuq in-naħa l-oħra.

Vokanamet 50 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita

Il-pillola hija 'beige', għamla ta' kapsula, b'tul ta' 21 mm, 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, miksija b'rita, u mnaqqxa b'"CM" fuq naħa waħda u "418" fuq in-naħa l-oħra.

Vokanamet 150 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita

Il-pillola hija vjola, għamla ta' kapsula, b'tul ta' 22 mm, 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 b'dijabete mellitus tat-tip 2 biex jiżdied mad-dieta u l-eżerċizzju:

- f'pazjenti mhux ikkontrollati b'mod suffiċjenti bl-ogħla doża ta' metformin waħdu li huma jistgħu jittolleraw
- flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għat-trattament tad-dijabete, f'pazjenti mhux ikkontrollati b'mod suffiċjenti b'metformin u dawn il-prodotti mediċinali
- f'pazjenti li diġà qed jiġu kkurati bil-kombinazzjoni ta' canagliflozin u metformin bħala pilloli separati.

Għar-riżultati tal-istudji dwar kombinazzjonijiet ta' terapiji, effetti fuq il-kontroll glicemiku u avvenimenti kardjovaskulari, u l-popolazzjonijiet studjati, ara sezzjonijiet 4.4, 4.5, u 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Adulti b'funzjoni renali normali (rata stmata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli [eGFR] ≥ 90 mL/min/1.73 m²)

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 tinqabiżx l-ogħla doża rrakkomandata ta' metformin kuljum mill-ħalq.

Għal pazjenti li mhumiex ikkontrollati b'mod xieraq bl-ogħla doża ttoletrata 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-aħjar 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 żieda 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 bħala 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-risku ta' ipoglicemija (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Minhabba li parti minn metformin jitneħħa mill-kilwa u pazjenti anzjani għandhom aktar mnejn ikollhom tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi, Vokanamet għandu jintuża b'kawtela aktar ma tiżdied l-età. Valutazzjoni regolari tal-funzjoni tal-kliwi hija meħtieġa bħala għajnuna biex tilqa' kontra aċidożi 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-kliwi

Vokanamet huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (eGFR < 30 mL/min) (ara sezzjoni 4.3).

L-eGFR għandha tiġi evalwata qabel jinbeda 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'eGFR < 60 mL/min/1.73 m² fatturi li jistgħu jżidu r-riskju ta' aċidożi 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 (ara tabella 1).

Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet għal aġġustament tad-doża

eGFR mL/min/1.73 m ²	Metformin	Canagliflozin
60-89	Doża massima ta' kuljum hi 3,000 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 2,000 mg L-ogħla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.	Canagliflozin m'għandux jinbeda. Il-pazjenti li jittolleraw canagliflozin jistgħu jkomplu jużawh bid-doża totali massima ta' kuljum ta' 100 mg.
30-44	Doża massima ta' kuljum hi 1,000 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-kliwi.

Indeboliment tal-fwied

Vokanamet huwa kontraindikata 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 għewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu mill-ħalq

Vokanamet għandu jittiehed mill-ħalq 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 hliet jekk ikun wasal il-ħin għad-doża li jkun imiss li f'dak il-każ il-pazjenti għandhom jaqbzu id-doża li jkunu nsew jiehdu u jiehdu l-prodott mediċinali fil-ħin regolari skedat li jkun imiss.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1;
- Kull tip ta' aċidożi metabolika akuta (bħal aċidożi lattika, ketoaċidożi dijabetika);
- Stat dijabetiku ta' qabel il-koma;
- Insuffiċjenza renali severa (eGFR <30 mL/min/1.73 m²) (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 mijokardjaku riċenti, xokk;
- Indeboliment tal-fwied, intossikazzjoni akuta bl-alkohol, alkoholizmu (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Aċidożi lattika

Aċidożi lattika, komplikazzjoni metabolika rari ħafna iżda serja, il-biċċa l-kbira ssehh ma' aggravar akut tal-funzjoni renali jew mard kardjorespiratorju jew sepsi. Akkumulazzjoni ta' metformin issehh ma' aggravar akut tal-funzjoni renali u żżid ir-riskju ta' aċidożi 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-saħha.

Prodotti mediċinali li jistgħu jfixxlu l-funzjoni renali b'mod akut (bħal sustanzi kontra l-pressjoni għolja, dijuretiċi u mediċini antiinfjammatorji mhux sterojdi [NSAIDs, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*]) għandhom jinbdew b'kawtela f'pazjenti ttrattati b'Vokanamet. Fatturi ohra ta' riskju għal aċidożi lattika huma konsum eċċessiv ta' alkohol, insuffiċjenza epatika, dijabete ikkontrollata b'mod mhux adegwat, ketożi, 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 aċidożi lattika (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Pazjenti u/jew dawk li jikkurawhom għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju ta' aċidożi lattika. Aċidożi lattika hija kkaratterizzata minn qtugħ ta' nifs aċidotiku, uġiġh addominali, bughawwieġ fil-muskoli, astenija u ipotermija segwiti minn koma. F'każ ta' sintomi suspettati, il-pazjent għandu jieqaf jiehdu Vokanamet u jfittex attenzjoni medika immedjata. Sejbiet dijanjostiċi tal-laboratorju huma tnaqqis fil-pH tad-dem (< 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' aċidożi lattika f'każ ta' sinjali mhux speċifiċi bħal bugħawwiġijiet fil-muskoli b'disturbi diġestivi bħal uġiġ fl-addome u astenja qawwija.

Pazjenti b'mard mitokondrijali magħruf jew suspettat

F'pazjenti b'mard mitokondrijali magħruf bħal Enċefalopatija Mitokondrijali b'Aċidożi Lattika u sindrome ta' Episodji qishom puplesija (MELAS) u Dijabete u truxija li jintirtu mill-omm (MIDD), metformin mhuwiex rakkomandat minhabba r-riskju ta' aggravar tal-aċidożi lattika u kumplikazzjonijiet newroloġiċi li jistgħu jwasslu għal aggravar tal-marda. F'każ ta' sinjali u sintomi li jissuġġerixxu sindrome MELAS jew MIDD wara t-teħid ta' metformin, it-trattament b'metformin għandu jitwaqqaf immedjatement u għandha ssir evalwazzjoni dijanjostika fil-pront.

Funzjoni tal-kliwi

Tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi f'pazjenti anzjani hija frekwenti u mingħajr sintomi. Għandu jkun hemm kawtela speċjali f'sitwazzjonijiet fejn il-funzjoni tal-kliwi tista' tiġi indebolita; per eżempju meta tinbeda terapija kontra l-pressjoni għolja jew terapija dijuretika u meta tinbeda kura b'NSAID.

L-effikaċja ta' canagliflozin għal kontroll glicemiku hija dipendenti fuq il-funzjoni tal-kliwi u l-effikaċja 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'eGFR < 60 mL/min/1.73 m² jew CrCl < 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 bħal dawn kienu rrapportati aktar avvenimenti ta' livelli oghla ta' potassium u židiet akbar fil-kreatinina tas-serum u fin-nitroġenu tal-urea fid-dem (BUN - *blood urea nitrogen*) (ara sezzjoni 4.8).

Għalhekk, id-doża ta' canagliflozin għandha tiġi limitata għal 100 mg darba kuljum f'pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m² jew CrCl < 60 mL/min u canagliflozin m'għandux jintuża għall-iskop ta' kontroll glicemiku f'pazjenti b'eGFR li b'mod persistenti jkun < 45 mL/min/1.73 m² jew CrCl < 45 mL/min (ara sezzjoni 4.2).

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-teħid tal-immaġni u m'għandux jerġa' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun giet evalwata mill-ġdid u nstabt li hija stabbli (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Kirurgija

Minhabba li Vokanamet fih metformin, Vokanamet għandu jitwaqqaf fil-hin ta' kirurgija taht anestezija ġenerali, fis-sinsla 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 giet evalwata mill-ġdid u nstabt li hija stabbli.

Tnaqqis/defiċjenza fil-vitamina B₁₂

Metformin jista' jnaqqas il-livelli tal-vitamina B₁₂ fis-serum. Ir-riskju ta' livelli baxxi tal-vitamina B₁₂ jiżdied meta d-doża ta' metformin tiżdied, mad-dewmien tat-trattament, u/jew f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa li jikkawżaw defiċjenza fil-vitamina B₁₂. Jekk hemm suspett ta' defiċjenza tal-vitamina B₁₂ (bħal anemija jew newropatija), il-livelli tal-vitamina B₁₂ fis-serum għandhom ikunu mmonitorjati. Monitoraġġ perijodiku tal-vitamina B₁₂ jista' jkun meħtieġ f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal defiċjenza tal-vitamina B₁₂. It-terapija b'Metformin għandha titkompla għal tul ta' żmien sakemm tkun ittollerata u mhux kontraindikata u trattament korrettiv xieraq għal defiċjenza tal-vitamina B₁₂ ikun provdut skont linji gwida kliniċi kurrenti.

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*) jindući dijuresi osmotika, li tista' tnaqqas il-volum intravaskulari u tbaxxi l-pressjoni (ara sezzjoni 5.1). Fi studji kliniċi kkontrollati ta' canagliflozin, żidiet fir-reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum (eż., sturdament mal-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika, jew pressjoni baxxa) dehru 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, bħal f'pazjenti magħrufa li għandhom mard tal-qalb, pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m², pazjenti li qeghdin fuq terapija kontra l-pressjoni għolja bi storja ta' pressjoni baxxa, pazjenti fuq dijuretiċi, jew pazjenti anzjani (età ≥ 65 sena) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Minhabba tnaqqis fil-volum, ġeneralment deher tnaqqis żgħir medju fl-eGFR 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-eGFR (> 30%), li sussegwentement tjieb, u b'mod mhux frekwenti kien jeħtieġ twaqqif tal-kura b'canagliflozin. (ara sezzjoni 4.8).

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

Għal pazjenti li qeghdin jirċievu Vokanamet, f'każ ta' kondizzjonijiet interkurrenti li jistgħu jwasslu għal tnaqqis ta' volum (bħal fil-każ ta' mard gastrointestinali), huwa rrakkomandat 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 jiżviluppaw tnaqqis fil-volum waqt li jkunu fuq terapija b'Vokanamet sakemm il-kundizzjoni tiġi rregolata. Jekk jitwaqqaf, għandu jitqies monitoraġġ aktar frekwenti tal-glukożju.

Ketoacidożi tad-dijabete

Każijiet rari ta' ketoacidożi 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. Mhuwiex magħruf jekk huwiex aktar probabbli li DKA isseħh b'dożi oġhla ta' canagliflozin. Ir-riskju ta' DKA jidher li huwa oġhla f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi mnaqqa b'mod minn moderat sa sever li jkunu jeħtieġu l-insulina.

Ir-riskju ta' ketoacidożi tad-dijabete għandu jitqies f'każ ta' sintomi mhux speċifiċi bħal nawsja, rimettar, anoreksja, uġiġh fiż-żaqq, għatx eċċessiv, diffikultà bit-tehid tan-nifs, konfużjoni, xejra ta' gheja jew nġhas mhux tas-soltu. Il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati għal ketoacidożi immedjatament jekk isehhu dawn is-sintomi, irrispettivament mill-livell tal-glukożju/juglukożju fid-dem tagħhom.

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

It-trattament għandu jitwaqqaf għal ftit żmien f'pazjenti li jiddaħhlu l-isptar għal mard mediku serju u akut. Waqqaf Vokanamet, jekk ikun possibbli, għal tul ta' żmien xieraq (jiem) qabel operazzjoni serja, inkluż proċeduri addominali u barjatriċi, jew kwalunkwe proċedura oħra invażiva assoċjata ma' sawm imtawwal. Huwa rrakkomandat il-monitoraġġ tal-ketones fis-serum. Ikkunsidra terapija alternattiva kontra l-iperglicemija, inkluż l-insulina.

Il-kejl tal-livelli tal-ketone tad-dem huwa ppreferut mill-awrina. Trattament b'canagliflozin jista' jerga' jinbenda meta l-valuri tal-ketone jkunu normali u l-kundizzjoni tal-pazjent tistabbilixxi.

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

F'xi pazjenti, ketoaċidożi tad-dijabete tista' tkun imtawla wara li jitwaqqaf Vokanamet, iġifieri tista' ddum iktar milli mistenni mill-half-life fil-plasma ta' canagliflozin (ara sezzjoni 5.2). Glukosurja mtawla kienet osservata flimkien ma' DKA persistenti. Fatturi indipendenti minn canagliflozin jistgħu jkunu involuti f'perjodi mtawla ta' DKA. Defiċjenza tal-insulina tista' tikkontribwixxi għal ketoaċidożi tad-dijabete mtawla u trid tiġi kkoreġuta meta tkun verifikata.

Il-pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju akbar għal DKA jinkludu pazjenti b'riserva baxxa ta' funzjoni taċ-ċelluli 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-dożi tal-insulina jiġu mnaqqsqa u pazjenti b'żieda fil-htieġa għall-insulina minhabba 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 mhuwiex irrakkomandat hlief jekk jiġi identifikat u riżolt fattur ieħor 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 studji kliniċi tissuggerixxi li DKA issehh bi frekwenza komuni meta pazjenti b'dijabete tat-tip 1 jiġu ttrattati b'inibituri ta' SGLT2.

Amputazzjonijiet fir-riġel

Fi studji kliniċi fit-tul ta' canagliflozin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 b'mard kardjovaskulari (CVD, *cardiovascular disease*) stabbilit jew b'mill-anqas 2 fatturi ta' riskju għal CVD, canagliflozin kien assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' amputazzjoni fir-riġel meta mqabbel mal-plaċebo (0.63 vs 0.34 avveniment għal kull 100 sena li pazjent idum jiehdu trattament, rispettivament), u din iż-żieda sehhet l-aktar fis-saba' tas-sieq u nofs is-sieq (ara sezzjoni 4.8). Fi studju kliniku fit-tul f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 u mard tal-kliewi mid-dijabete, ma kienet osservata l-ebda differenza fir-riskju inqas ta' amputazzjoni tar-riġel f'pazjenti trattati b'canagliflozin 100 mg meta mqabbel mal-plaċebo. F'dan l-istudju ġew applikati miżuri ta' prekawzjoni kif spjegat taht. Minhabba li ma ġiex stabbilit il-mekkaniżmu li jikkawża dan, il-fatturi ta' riskju, apparti mill-fatturi ta' riskju ġenerali, għal amputazzjoni mhumix magħrufa.

Qabel ma tibda Vokanamet, qis fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu jżidu r-riskju ta' amputazzjoni. Bħala miżuri ta' prekawzjoni għandu jitqies li pazjenti b'riskju akbar għal avvenimenti ta' amputazzjoni jiġu mmonitorjati b'attenzjoni u jingħataw pariri professjonali dwar l-importanza ta' kura ta' prevenzjoni tas-saqajn bħala rutina u li jzommu idratazzjoni adegwata. Għandu jitqies ukoll it-twaqqif tat-trattament b'Vokanamet f'pazjenti li jiżviluppaw avvenimenti li jistgħu jiġu qabel l-amputazzjoni bħal ulċera fil-ġilda, infezzjoni, osteomijelite jew kankrena fir-riġel.

Fasciitis nekrotika tal-perineum (kankrena ta' Fournier)

Każijiet wara t-tqegħid fis-suq ta' fasciitis nekrotika tal-perineum, (magħrufa wkoll bħala kankrena ta' Fournier), ġew irrappurtati f'pazjenti nisa u rġiel li kienu qed jiehdu inibituri SGLT2. Dan huwa avveniment rari iżda serju u potenzjalment ta' periklu għall-ħajja li jehtieġ intervent kirurġiku urġenti u trattament antibijotiku.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ikellmu tabib jekk jesperjenzaw tahlita ta' sintomi ta' wġiġh, sensittività, eritema jew neġha fiż-żona ġenitali jew perineali, flimkien ma' deni jew telqa. Kun konxju li qabel il-fasciitis nekrotika jistgħu jsehhu infezzjoni urogenitali jew axxess perineali. Jekk ikun

hemm suspett ta' kankrena ta' Fournier, Vokanamet għandu jitwaqqaf u jinbeda trattament fil-pront (li jinkludi antibijotiċi u t-tneħħija kirurgika tal-parti affettwata).

Livelli oġhla ta' ematokrit

Kienet osservata żieda fl-ematokrit bi trattament b'canagliflozin (ara sezzjoni 4.8); għalhekk, huwa meħtieġ monitoraġġ b'attenzjoni f'pazjenti li diġà għandhom livelli għolja ta' ematokrit.

Anzjani

Pazjenti anzjani jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' tnaqqis fil-volum, għandhom aktar mnejn li jkunu kkurati b'dijuretiċi, u li jkollhom funzjoni indebolita tal-kliwi. F'pazjenti li għandhom ≥ 75 sena, kienet irrappurtata inċidenza oġhla 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-eGFR (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Infezzjonijiet mikotiċi tal-ġenitali

F'konsistenza mal-mekkaniżmu ta' inibizzjoni tal-kotrasportatur 2 ta' *sodium* u glukożju (SGLT2 - *sodium glukożju co-transporter 2*) b'żieda fil-UGE, kienet irrappurtata kandidjasi vulvovaginali fin-nisa u balanite jew balanopostite fl-irġiel fi studji 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 seħhet primarjament f'pazjenti rġiel mhux ċirkonċiżi li xi drabi wasslet għal fimosi u/jew ċirkonċiżjoni. 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.

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina

Każijiet wara t-tqegħid fis-suq ta' infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina inkluż pajelonefrite u urosepsi ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'canagliflozin, li ta' spiss wasslu għal waqfien temporanju tat-trattament. Għandu jitqies twaqqif temporanju ta' canagliflozin f'pazjenti b'infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina.

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 jahdem canagliflozin, pazjenti li jiehdu Vokanamet ikollhom riżultat pożittiv għall-glukożju fl-awrina tagħhom.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, li tista' tgħid huwa essenzjalment 'mingħajr sodium'.

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-għoti 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 mhuwix 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 oħra 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-prodott mediċinali), kien osservat tnaqqis ta' 51% u 28% fl-esponiment sistemiku (żona taħt il-kurva, AUC - *area under the curve*) għal canagliflozin u fl-ogħla 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 jkun qed jittolleraw canagliflozin 50 mg darbtejn kuljum, u jkun jehtieg 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 jsehh mill-inqas siegħa qabel jew 4-6 sigħat 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-ħalq (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 minħabba 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.

Lithium

L-użu fl-istess hin ta' inibitur ta' SGLT2 ma' lithium jista' jnaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' lithium fis-serum. Immonitorja l-koncentrazzjoni ta' lithium fis-serum iktar mill-viċin waqt it-trattament b'canagliflozin, speċjalment waqt il-bidu u t-tibdil fid-dożaġġ.

Dabigatran

L-effett tal-ġhoti flimkien ta' canagliflozin (inibitur dgħajjed ta' P-gp) fuq dabigatran etexilate (sottostrat ta' P-gp) ma' ġiex studjat. Minhabba li koncentrazzjonijiet ta' dabigatran jistgħu jiżdiedu fil-preżenza ta' canagliflozin, għandu jkun hemm monitoraġġ (wieħed 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 żieda ta' 12% fl-AUC u żieda ta' 9% fis- C_{max} ta' simvastatin u żieda ta' 18% fl-AUC u żieda 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' ssejtni żieda 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-ħalq (ethinyl estradiol u levonorgestrol), glibenclamide, paracetamol, hydrochlorothiazide, jew warfarin.

Interferenza bejn il-prodott mediċinali/test tal-laboratorju

Assaġġ 1,5-AG

Żidiet 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'pazienti 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

Alkohol

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

Sustanzi ta' kuntrast jodinati

Ġhoti 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-tehid tal-immagni u m'għandux jerġa' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun giet evalwata mill-ġdid u nstabt li hija stabbli (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Prodotti medicinali katjoniċi

Prodotti medicinali katjoniċi li jiġu eliminati permezz ta' sekrezżjoni 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, żied 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 rrakkomandata u tibdil fil-kura tad-dijabete meta prodotti medicinali katjoniċi li jiġu eliminati permezz ta' sekrezżjoni mit-tubuli tal-kilwa jingħataw fl-istess waqt (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Taħlitiet li jeħtieġu prekawżjonijiet għall-użu

Xi prodotti medicinali jistgħu jaffettwaw il-funzjoni renali b'mod hażin u dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika, eż. NSAIDs, inklużi 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-demm, speċjalment fil-bidu tal-kura bi prodotti medicinali bħal dawn. Jekk meħtieġ, id-doża tal-prodotti medicinali li jbaxxu l-glukożju għandha tiġi aġġustata waqt it-terapija bil-prodott medicinali 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 waħdu jew Vokanamet f'nisa tqal. Studji f'annimali b'canagliflozin urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Ammont kbir ta' *data* dwar l-użu ta' metformin f'nisa tqal (iktar minn 1 000 riżultat ta' tqala esposta) minn studju koorti fuq bażi ta' reġistru u *data* ppublikata (meta-analyses, studji kliniċi, u reġistri) ma turix zieda fir-riskju ta' difetti serji tat-twelid Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena fuq it-tqala, l-iżvilupp tal-embriju jew tal-fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Vokanamet m'għandux jingħata waqt it-tqala. Meta wieħed 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 ireddgħu. Mhux magħruf jekk canagliflozin u/jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika/tossikoloġika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' canagliflozin/metaboliti fil-ħalib, kif ukoll effetti medjati b'mod farmakoloġiku fi frieħ ta' firien li qed jitreddgħu u f'firien żgħażaġħ esposti għal canagliflozin (ara sezzjoni 5.3). Metformin huwa eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħar. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Vokanamet m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

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'annimali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Vokanamet m'ghandu l-ebda effett jew ftit li xejn ghandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti ghandhom jigu mwissija dwar ir-riskju ta' ipoglicemija meta Vokanamet jintuza bhala terapija miżjuda mal-insulina jew ma' sustanza li tikkawża t-nixxija tal-insulina, u ghar-riskju oghla ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum, bhal 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 giet stmata f'22,645 pazjent bid-dijabete tat-tip 2, inkluż l-evalwazzjoni ta' canagliflozin flimkien ma' metformin f'16,334 pazjent. Barra dan, sar studju ta' 18-il gimgha tal-fazi 2 double-blind u kkontrollat bi placebo b'ghoti 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 klinici ta' 26 gimgha kkontrollati bil-placebo (monoterapija u terapija miżjuda ma' metformin, metformin u wiehed mis-sulphonylureas, u metformin u pioglitazone). Ir-reazzjonijiet avversi rappurtati bl-aktar mod komuni waqt il-kura kienu ipoglicemija meta moghti flimkien mal-insulina jew wiehed mis-sulphonylureas, kandidjasi vulvovaginali, infezzjoni fil-passagg tal-awrina, u polijurja jew pollakijurja (i.e., il-frekwenza tal-ghamil tal-awrina). Reazzjonijiet avversi li wasslu ghat-twaqqif $f \geq 0.5\%$ tal-pazjenti kollha kkurati b'canagliflozin f'dawn l-istudji kienu kandidjasi vulvovaginali (0.7% tal-pazjenti nisa) u balanite jew balanopostite (0.5% tal-pazjenti rgjel). Analizi addizzjonali ta' sigurtà (inkluż dejta fuq perjodu twil ta' zmien) minn dejta mill-programm shih ta' canagliflozin (studji kkontrollati bil-placebo u b'mod attiv) saru biex jigu stmati l-każijiet avversi rappurtati sabiex jigu identifikati reazzjonijiet avversi (ara tabella 2) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi f'tabella 2 huma msejsa fuq analizi kollettiva tal-istudji kkontrollati bi placebo u b'mod attiv deskritti fuq. Reazzjonijiet avversi rappurtati minn użu dinji ta' wara t-tqeghid fis-sug huma inklużi wkoll f'din it-tabella. Reazzjonijiet avversi elenkati taht huma kklassifikati skont il-frekwenza u l-klassi tas-sistemi u tal-organi. 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 maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 2: Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi (MedDRA) minn studji kkontrollati bi placebo^e u b'mod attiv^e u mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-sug

Klassi tas-sistemi u tal-organi Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	
komuni hafna	Kandidjasi vulvovaginali ^{b,j}
komuni	Balanite jew balanopostite ^{b,k} , Infezzjoni fl-apparat tal-awrina ^c (pijelonefrite u urosepsis ġew rappurtati wara t-tqeghid fis-sug)
mhux maghrufa	Faxxite nekrotika tal-perineum (kankrena ta' Fournier) ^d
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
rari	Reazzjoni anafilattika

<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
komuni ħafna	Ipoglicemija meta mogħti flimkien mal-insulina jew sulphonylurea ^c
mhux komuni rari	Deidratazzjoni ^a Ketoacidożi tad-dijabete ^b
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
mhux komuni	Sturdament mal-waqqa ^f , Sinkope ^a
<i>Disturbi vaskulari</i>	
mhux komuni	Pressjoni baxxa ^a , Pressjoni baxxa ortostatika ^a
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	
komuni	Stitikezza, Għatx ^f , Dardir
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	
mhux komuni rari	Sensittività eċċessiva għad-dawl, Raxx ^g , Urtikarja Anġjoedema
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
mhux komuni	Ksur fl-għadam ^h
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria</i>	
komuni mhux komuni	Polijurja jew Pollakijurja ⁱ Insuffiċjenza tal-kliwi (l-aktar fil-kuntast ta' tnaqqis fil-volum)
<i>Investigazzjonijiet</i>	
komuni	Dislipidemija ^l , Żieda fl-ematokrit ^{b, m}
mhux komuni	Żieda fil-kreatinina fid-demm ^{b, n} , Żieda fil-urea fid-demm ^{b, o} , Żieda fil-potassium fid-demm ^{b, p} , Żieda fil-phosphate fid-demm ^q
<i>Proċeduri kirurġiċi u mediċi</i>	
mhux komuni	Amputazzjonijiet fir-riġel (l-aktar ta' saba' tas-sieq u nofs is-sieq) speċjalment f'pazjenti f'riskju kbir ta' mard tal-qalb ^b

^a Marbuta ma' tnaqqis fil-volum; ara sezzjoni 4.4 u deskrizzjoni tar-reazzjoni avversa (AR, *adverse reaction*) taht.

^b Ara sezzjoni 4.4 u d-deskrizzjoni ta' AR taht.

^c Ara d-deskrizzjoni ta' AR taht.

^d Ara sezzjoni 4.4.

^e Profili ta' dejta ta' sigurtà minn studji individwali piviali (inkluż studji f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi; pazjenti ikbar fl-età [età ta' ≥ 55 sena sal-età ta' ≤ 80 sena]; pazjenti b'żieda fir-riskju kardjovaskulari u renali) ġeneralment kienu konsistenti mar-reazzjonijiet avversi identifikati f'din it-tabella.

^f Għatx jinkludi t-termini għatx, ħalq xott, u polidipsja.

^g Raxx jinkludi t-termini raxx eritematuż, raxx mifruż, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx pruritiku, raxx pustulari u raxx vesikulari.

^h Marbuta ma' ksur fl-għadam; ara d-deskrizzjoni ta' AR taht.

ⁱ Polijurja jew pollakijurja jinkludu t-termini polijurja, pollakijurja, urġenza biex wiehed jagħmel l-awrina, nokturja, u żieda fl-ammont tal-awrina.

^j Kandidja vulvovaginali tinkludi t-termini kandidja vulvovaginali, infezzjoni vulvovaginali mikotika, vulvovaginite, infezzjoni fil-vagina, vulvite, u infezzjoni fil-ġenitali bil-fungu.

^k Balanite jew balanopostite jinkludu t-termini balanite, balanopostite, balanite candida, u infezzjoni fil-ġenitali bil-fungu.

^l Żidiet perċentwali medji mil-linja bażi għal canagliflozin 100 mg u 300 mg kontra placebo, rispettivament, kienu kolesterol totali 3.4% u 5.2% kontra 0.9%; kolesterol HDL 9.4% u 10.3% kontra 4.0%; kolesterol LDL 5.7% u 9.3% kontra 1.3%; kolesterol mhux HDL 2.2% u 4.4% kontra 0.7%; trigliceridi 2.4% u 0.0% kontra 7.6%.

^m 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-placebo.

ⁿ 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-placebo.

^o Bidliet perċentwali medji mil-linja bażi tan-nitroġenu mill-urea fid-demm kienu 17.1% u 18.0% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 2.7% għall-placebo.

- ^p 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.
- ^q 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

Amputazzjoni fir-riġel

F'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 li kellhom mard kardjovaskulari stabbilit jew mill-anqas żewġ fatturi ta' riskju għal mard kardjovaskulari, canagliflozin kien assoċjat ma' żieda ta' amputazzjoni fir-riġel kif ġie osservat fil-Programm Integrat CANVAS li kien magħmul minn CANVAS u CANVAS-R, żewġ provi kbar, fit-tul, arbitrarji, kkontrollati bil-plaċebo li evalwaw 10,134 pazjent. L-iżbilanċ seħħ sa mill-ewwel 26 ġimgħa ta' terapija. Pazjenti f'CANVAS u CANVAS-R ġew segwiti għal medja ta' 5.7 u 2.1 sena, rispettivament. Irrispettivament mit-trattament b'canagliflozin jew plaċebo, ir-riskju ta' amputazzjoni kien l-ogħla f'pazjenti li kellhom storja ta' amputazzjoni preċedenti, mard vaskulari periferali, u newropatija fil-linja bażi. Ir-riskju ta' amputazzjoni fir-riġel ma kienx jiddependi mid-doża. Ir-riżultati tal-amputazzjoni għall-Programm Integrat CANVAS qed jintwerew f'tabella 3.

Ma kien hemm l-ebda differenza fir-riskju ta' amputazzjoni fir-riġel assoċjata mal-użu ta' canagliflozin 100 mg meta mqabbel mal-plaċebo (1.2 vs 1.1 avveniment għal kull 100 sena ta' trattament ta' pazjent, rispettivament [HR: 1.11; 95% CI 0.79, 1.56]) fi studju fit-tul dwar riżultati renali ta' 4,397 pazjent b'dijabete tat-tip 2 u mard tal-kliwi mid-dijabete (ara sezzjoni 4.4). Fi studji oħra ta' dijabete tat-tip 2 b'canagliflozin, li rreġistraw fihom popolazzjoni dijabetika ġenerali ta' 8,114-il pazjent, ma kienet osservata l-ebda differenza fir-riskju ta' amputazzjoni fir-riġel meta mqabbla mal-kontroll.

Tabella 3: Analizi integrata ta' amputazzjonijiet f'CANVAS u CANVAS-R

	Plaċebo N = 4,344	canagliflozin N = 5,790
Numru totali ta' individwi b'avvenimenti, n (%)	47 (1.1)	140 (2.4)
Rata ta' inċidenza (għall kull 100 sena ta' trattament ta' pazjent)	0.34	0.63
HR (95% CI) vs. plaċebo		1.97 (1.41, 2.75)
Amputazzjoni żgħira, n (%) [*]	34/47 (72.3)	99/140 (70.7)
Amputazzjoni kbira, n (%) [†]	13/47 (27.7)	41/140 (29.3)

Nota: L-Inċidenza hija bbażata fuq in-numru ta' pazjenti b'mill-inqas amputazzjoni waħda, u mhux in-numru totali ta' avvenimenti ta' amputazzjoni. Is-segwitu ta' pazjent huwa kkalkulat minn Jum 1 sad-data tal-ewwel avveniment ta' amputazzjoni. Xi wħud mill-pazjenti kellhom aktar minn amputazzjoni waħda. Il-perċentwal ta' amputazzjonijiet żgħar u kbar huwa bbażat fuq l-ogħla livell ta' amputazzjoni għal kull pazjent.

^{*} saba' tas-sieq u nofs is-sieq

[†] Għaksa, taht l-irkoppa u fuq l-irkoppa

Mill-individwi, fil-Programm CANVAS, li kellhom amputazzjoni, is-saba tas-sieq u nofs is-sieq kienu l-aktar postijiet frekwenti (71%) fiż-żewġ gruppi ta' trattament (ara tabella 3). Amputazzjonijiet multipli (xi wħud li kienu jinvolvu ż-żewġ riġlejn) kienu osservati b'mod mhux frekwenti u fi proporzjon jixxiebah fiż-żewġ gruppi tat-trattament.

Infezzjonijiet, ulċeri tad-dijabete, mard tal-arterji periferali, u kankrena fir-riġel, kienu l-aktar avvenimenti mediċi komuni assoċjati mal-htieġa ta' amputazzjoni fiż-żewġ gruppi ta' trattament (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum

Fl-analiżi kollettiva tal-erba' istudji ta' 26 ġimgħa kkontrollati bil-plaċebo, l-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi kollha marbuta ma' tnaqqis fil-volum (eż., sturdament mal-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika, pressjoni baxxa, deidratazzjoni, 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.

F'wieħed mill-istudji kardjovaskulari assenjati fit-tul (CANVAS), fejn il-pazjenti kienu ġeneralment ikbar fl-età b'rata oghla ta' kumplikazzjonijiet tad-dijabete, ir-rati tal-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum kienu 2.3 b'canagliflozin 100 mg, 2.9 b'canagliflozin 300 mg, u 1.9 bi plaċebo, avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent.

Biex jiġu stmati l-fatturi ta' riskju għal dawn ir-reazzjonijiet avversi, saret analiżi kollettiva akbar (N = 12,441) ta' pazjenti minn 13-il studju kkontrollat tal-fażi 3 u tal-fażi 4 li għabt fiha ż-żewġ dożi ta' canagliflozin. F'din l-analiżi kollettiva, pazjenti fuq dijuretiċi 'loop', patients b'eGFR minn 30 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi, u pazjenti ≥ 75 sena ġeneralment kellhom inċidenzi oghla ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi. Għal pazjenti fuq dijuretiċi loop, ir-rati tal-inċidenzi kienu 5.0 fuq canagliflozin 100 mg u 5.7 fuq canagliflozin 300 mg meta mqabbla ma' 4.1 każ għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent fil-grupp ta' kontroll. Għal pazjenti b'eGFR minn 30 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi, ir-rati tal-inċidenzi kienu 5.2 fuq canagliflozin 100 mg u 5.4 fuq canagliflozin 300 mg meta mqabbla ma' 3.1 każ għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent fil-grupp ta' kontroll. F'pazjenti ≥ 75 sena, ir-rati tal-inċidenzi kienu 5.3 fuq canagliflozin 100 mg u 6.1 fuq canagliflozin 300 mg meta mqabbla ma' 2.4 każ għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent fil-grupp ta' kontroll (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Fl-istudju kardjovaskulari assenjat u l-analiżi kollettiva akbar, kif ukoll fl-istudju assenjat għal riżultati renali, twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum u reazzjonijiet avversi serji marbuta ma' tnaqqis fil-volum ma' żdid 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 bl-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 seħħet 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 plaċebo. Il-biċċa l-kbira tar-rapporti ta' kandidjasi vulvovaginali seħħew waqt l-ewwel erba' xhur ta' kura b'canagliflozin. Fost pazjenti nisa li kienu qed jiehdu canagliflozin, 2.3% kellhom aktar minn infezzjoni waħda. B'kollox, 0.7% tal-pazjenti nisa kollha waqqfu canagliflozin minhabba kandidjasi vulvovaginali (ara sezzjoni 4.4). Fil-programm CANVAS, il-medjan tat-tul ta' żmien tal-infezzjoni kien itwal fil-grupp ta' canagliflozin meta mqabbel mal-grupp ta' plaċebo.

Balanite kandidjali jew balanopostite seħħet f'pazjenti rġiel bir-rata ta' 2.98 u 0.79 każ għal kull 100 sena ta' pazjent fuq canagliflozin u plaċebo, rispettivament. Fost pazjenti rġiel li kienu qed jiehdu canagliflozin, 2.4% kellhom aktar minn infezzjoni waħda. Twaqqif ta' canagliflozin minn pazjenti rġiel minhabba balanite kandidjali jew balanopostite seħħet bir-rata ta' 0.37 każ għal kull 100 sena ta' pazjent. Fimosi kienet irrappurtata bir-rata ta' 0.39 u 0.07 każ għal kull 100 sena ta' pazjent fuq canagliflozin u plaċebo, rispettivament. Ċirkonċiżjoni saret bir-rati ta' 0.31 u 0.09 każ għal kull 100 sena ta' pazjent fuq canagliflozin u plaċebo, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina

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

Madankollu, każijiet ta' infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina inkluż pajelonefrite u urosepsi ġew irrappurtati f'pazjenti trattati b'canagliflozin, li ta' spiss wasslu għal waqfien temporanju tat-trattament.

Ksur fl-għadam

Fi studju kardjovaskulari (CANVAS) ta' 4,327 individwu ttrattat li kellhom mard kardjovaskulari stabbilit jew mill-inqas żewġ fatturi ta' riskju ta' mard kardjovaskulari, ir-rati ta' inċidenza ta' kull ksor iġġudikat fl-għadam kienu 1.6, 1.8, u 1.1 għal kull 100 sena ta' segwitu ta' pazjent fuq canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u placebo, rispettivament, bl-iżbilanċ fil-ksur li fil-bidu jsehh fi żmien l-ewwel 26 ġimgħa ta' terapija.

F'żewġ studji oħra fit-tul u fi studji li saru fil-popolazzjoni ġenerali bid-dijabete, ma kienet osservata l-ebda differenza fir-riskju ta' ksor b'canagliflozin meta mqabbel ma' kontroll. F'tieni studju kardjovaskulari (CANVAS-R) ta' 5,807 individwi ttrattati li kellhom mard kardjovaskulari stabbilit jew mill-inqas żewġ fatturi ta' riskju ta' mard kardjovaskulari, ir-rati ta' inċidenza ta' kull ksor iġġudikat fl-għadam kienu 1.1 u 1.3 każ għal kull 100 sena ta' segwitu ta' pazjent fuq canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u placebo, rispettivament.

Fi studju ieħor fit-tul ta' riżultati renali ta' 4,397 individwu li ġew trattati li kellhom dijabete tat-tip 2 u mard tal-kliwi mid-dijabete, ir-rati ta' inċidenza ta' kull ksor iġġudikat fl-għadam kienu 1.2 avveniment għal kull 100 sena ta' segwitu ta' pazjent kemm għal canagliflozin 100 mg kif ukoll għall-placebo. Fi studji oħra ta' dijabete tat-tip 2 b'canagliflozin, li fihom ġiet irreġistrata popolazzjoni dijabetika ġenerali ta' 7,729 pazjent u fejn ġie iġġudikat ksor fl-għadam, ir-rati ta' inċidenza ta' kull ksor iġġudikat fl-għadam kienu 1.2 u 1.1 għal kull 100 sena ta' segwitu ta' pazjent fuq canagliflozin u kontroll, rispettivament. Wara 104 ġimgħat ta' kura, canagliflozin m'affettwax id-densita tal-minerali tal-għadam b'mod negattiv.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

F'analizi kollettiva ta' 13-il studju kkontrollati bi placebo u b'mod attiv, il-profil ta' sigurtà ta' canagliflozin f'pazjenti anzjani kien ġeneralment 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-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika, pressjoni baxxa) b'rati ta' inċidenza ta' 5.3, 6.1, u 2.4 avveniment għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent għal canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u fil-grupp ta' kontroll, rispettivament. Kien irrappurtat tnaqqis fl-eGFR (-3.4 u -4.7 mL/min/1.73 m²) b'canagliflozin 100 mg u canagliflozin 300 mg, rispettivament, meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll (-4.2 mL/min/1.73 m²). Il-medja tal-eGFR fil-linja bażi kien 62.5, 64.7, u 63.5 mL/min/1.73 m² għal canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u l-grupp ta' kontroll, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-kliwi

Pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi kellhom inċidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tnaqqis fil-volum (eż., sturdament mal-waqqaf, pressjoni baxxa ortostatika, pressjoni baxxa) b'rati ta' inċidenza ta' 5.3, 5.1, u 3.1 avvenimenti għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent għal canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u placebo, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Ir-rata tal-inċidenza totali ta' zieda fil-livell tal-potassium fis-serum kienet oġġla f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi b'rati ta' inċidenza ta' 4.9, 6.1, u 5.4 avvenimenti għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent għal canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u placebo, rispettivament. B'mod ġenerali, iż-żieda kienet temporanja u ma kinitx teħtieġ trattament speċifiku.

F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi, kienu osservati żidiet ta' 9.2 µmol/L fil-kreatinina fis-serum u ta' madwar 1.0 mmol/L f'BUN biż-żewġ dożi ta' canagliflozin.

Ir-rati ta' inċidenza għal tnaqqis akbar fl-eGFR (> 30%) fi kwalunkwe żmien waqt it-trattament kienu 7.3, 8.1, u 6.5 avvenimenti għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent għal canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u placebo, rispettivament. Fl-aħħar valur wara l-linja bażi, ir-rati tal-inċidenza ta' tnaqqis bħal dan kienu 3.3 għal pazjenti ttrattati b'canagliflozin 100 mg, 2.7 għal canagliflozin 300 mg, u 3.7 avvenimenti għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent għall-placebo (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti ttrattati b'canagliflozin irrISPettivament mill-eGFR fil-linja bażi kellhom tnaqqis inizjali fil-medja tal-eGFR. Min hemm 'il quddiem l-eGFR inżamm jew żdied bil-mod il-mod meta tkompla t-trattament. Il-medja tal-eGFR reġġhet lura għall-linja bażi wara t-twaqqif tat-trattament li jissuġġerixxi li bidliet emodinamiċi jistgħu jkollhom rwol f'dawn il-bidliet fil-funzjoni tal-kliewi.

Metformin

Tabella 4 tippreżenta reazzjonijiet avversi skont SOC u skont il-kategorija ta' frekwenza rappurtata f'pazjenti li rċievew metformin bħala monoterapija u li ma kinux osservati f'pazjenti li rċievew canagliflozin. Il-kategoriji ta' frekwenza huma msejsa fuq informazzjoni disponibbli fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' metformin.

Tabella 4: Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi ta' metformin identifikata minn dejta minn studju kliniku u minn meta l-prodott tqiegħed fis-suq

<i>Klassi tas-sistemi u tal-organi</i>	Reazzjoni avversa
Frekwenza	
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
komuni	Tnaqqis/defiċjenza tal-vitamina B ₁₂ ^a
rari ħafna	Aċidożi lattika
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
komuni	Disturb fit-togħma
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	
komuni ħafna	Sintomi gastrointestinali ^b
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	
rari ħafna	Eritema, Ħakk, Urtikarja
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
rari ħafna	Riżultat mhux normali tat-test tal-funzjoni tal-fwied, Epatite

^a metformin jista' jnaqqas b'mod komuni l-livelli ta' vitamina B₁₂ fis-serum li jista' jwassal għal defiċjenza sinifikanti b'mod kliniku ta' vitamina B₁₂ (eż., anemija megaloblastika). Ir-riskju ta' livelli baxxi tal-vitamina B₁₂ jiżdied meta d-doża ta' metformin tiżdied, mad-dewmien tat-trattament, u/jew f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa li jikkawżaw defiċjenza fil-vitamina B₁₂. Monitoraġġ perjodiku tal-vitamina B₁₂ jista' jkun meħtieġ f'dawn il-pazjenti.

^b Sintomi gastrointestinali bħal nawsja, rimettar, dijarea, uġigh fl-addome u telf t'apit isehhu b'mod aktar frekwenti waqt il-bidu tal-kura u fil-bieċa l-kbira tal-każijiet jgħaddu wahedhom.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi ssuspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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 imniżżla 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, seħhet aċidoži lattika f'ċirkustanzi bħal dawn. Doża eċċessiva għolja ta' metformin jew riskji komkomittanti jistgħu jwasslu għal aċidoži lattika. Aċidoži lattika hija emerġenza medika u għandha tiġi kkurata fi sptar. L-aktar metodu effettiv biex tneħhi *lactate* u metformin huwa l-emodijalisi.

Terapja

F'każ ta' doża eċċessiva ta' Vokanamet, huwa raġonevoli li wieħed 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 mhuwix 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 li jbaxxu z-zokkor fid-demmi, Kodiċi ATC: A10BD16.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Vokanamet jikkombina żewġ prodotti mediċinali li jittiehdu mill-ħalq li jbaxxu 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-kliwi, huwa responsabbli għall-biċċa l-kbira tal-assorbiment mill-ġdid tal-glukożju iffiltrat mill-kavità tat-tubuli. Pazjenti bid-dijabete ntwera li jkollhom livell oghla ta' assorbiment mill-ġdid tal-glukożju mill-kliwi li jista' jikkontribwixxi għal livelli oghla b'mod persistenti tal-konċentrazzjonijiet tal-glukożju fid-demmi. Canagliflozin huwa inibitur ta' SGLT2 attiv meta mogħti mill-ħalq. Billi jinibixxi SGLT2, canagliflozin inaqqas l-assorbiment mill-ġdid tal-glukożju iffiltrat u jbaxxi l-punt li fih il-kliwi jirreagixxu għall-glukożju (RT_G - renal threshold for glucose) u b'hekk iżid l-UGE u jnaqqas il-konċentrazzjonijiet għoljin tal-glukożju fil-plażma b'dan il-mekkaniżmu indipendenti mill-insulina f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2. Iż-żieda fil-UGE b'inibizzjoni ta' SGLT2 tfisser ukoll dijuresi osmotika, bl-effett dijuretiku li jwassal għal tnaqqis fil-pressjoni sistolika tad-demmi; 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 minħabba 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-ipergliċemija, 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 ipogliċemija.

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-gliċemija, metformin għandu effetti favorevoli fuq il-metaboliżmu tax-xaħmijiet fid-demm. Dan intwera b'dożi terapewtiċi fi studji kliniċi ikkontrollati li damu sejrin għal żmien medju jew għal żmien twil: metformin inaqqas il-livelli tal-kolesterol totali, tal-LDL-C, u tat-trigliċeridi.

Effetti farmakodinamiċi ta' canagliflozin

Wara dożi waħdiet u hafna dożi ta' canagliflozin mill-ħalq lill-pazjenti b'dijabete tat-tip 2, kienu osservati tnaqqis fl-RT_G li jiddeppendi mid-doża u zidiet fil-UGE. Mill-valur ta' RT_G tal-bidu ta' madwar 13 mmol/L, l-akbar soppressjoni fil-medja ta' RT_G 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' ipogliċemija kkawżata mill-kura. It-tnaqqis fl-RT_G 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_G u ż-żieda fil-UGE nżammu fuq perjodu ta' 26 ġimgħa ta' għoti tad-dożi f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2. Dehru żidiet moderati (ġeneralment < 400 mL sa 500 mL) fil-volum ta' kuljum tal-awrina li naqsu fuq perjodu ta' diversi jiem ta' għoti tad-dożi. It-tneħħija tal-aċidu uriku fl-awrina żdiedet b'mod temporanju permezz ta' canagliflozin (żdiedet 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.

Fi studju b'doża waħda f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2, trattament bi 300 mg qabel ikla mħallta dewmet l-assorbiment tal-*glukows* mill-imsaren u naqqset il-*glukows* wara l-ikel kemm permezz ta' mekkanizmu tal-kliewi kif ukoll b'mekkanizmu mhux tal-kliewi.

Effikaċja klinika u sigurtà

Kemm it-titjib tal-kontroll gliċemiku kif ukoll it-tnaqqis ta' morbidità u mortalità kardjovaskulari huma parti integrali mit-trattament tad-dijabete tat-tip 2.

L-għoti 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 jbaxxu l-glukożju.

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

Canagliflozin

Effikaċja u sigurtà glicemika

Total ta' 10,501 pazjent b'dijabete tat-tip 2 pparteċipaw f'għaxar 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 rċewew canagliflozin kienet 72% Bojod, 16% Asjatiċi, 5% Suwed, u 8% gruppi oħra. 17% tal-pazjenti kienu ta' dixxendenza Spanjola. 58% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-pazjenti kellhom età globali medja ta' 59.5 sena (medda minn 21 sena sa 96 sena), bi 3,135 pazjent li kellhom ≥ 65 sena u 513-il pazjent li kellhom ≥ 75 sena. Tmienja u ħamsin fil-mija (58%) tal-pazjenti kellhom inidiċi tal-massa tal-ġisem (BMI - *body mass index*) ta' ≥ 30 kg/m². Fil-programm ta' żvilupp kliniku, kienu evalwati 1,085 pazjent b'eGFR minn 30 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi.

Studji kkontrollati bi placebo

Canagliflozin ġie studjat bħala, terapija doppja ma' metformin, terapija doppja ma' wiehed mis-sulphonylureas, terapija tripla ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas, terapija tripla ma' metformin u pioglitazone, bħala terapija miżjuda mal-insulina u bħala monoterapija (tabella 5). Fil-biċċa l-kbira, canagliflozin ipproduċa riżultati sinifikanti ($p < 0.001$) b'mod kliniku u statistiku fil-kontroll glicemiku, inkluż emoglobina glikosilata (HbA_{1c}), il-perċentwal ta' pazjenti li kisbu HbA_{1c} $< 7\%$, 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-pressjoni sistolika meta mqabbla ma' placebo.

Barra dan, canagliflozin ġie studjat bħala terapija tripla ma' metformin u sitagliptin u d-doża ngħatat bi skeda ta' titrazzjoni, bl-użu ta' doża tal-bidu ta' 100 mg titratata għal 300 mg sa minn ġimgħa 6 f'pazjenti li kienu jeħtieġu kontroll glicemiku addizzjonali li kellhom eGFR xieraq u kienu qed jittolleraw canagliflozin 100 mg (tabella 5). Id-doża ta' canagliflozin mogħtija bi skeda ta' titrazzjoni pproduċiet riżultati sinifikanti b'mod kliniku u b'mod statistiku ($p < 0.001$) meta mqabbla mal-placebo fil-kontroll glicemiku, inklużi HbA_{1c} u bidla fl-FPG mil-linja bażi, u titjib sinifikanti b'mod statistiku ($p < 0.01$) fil-perċentwal ta' pazjenti li kisbu HbA_{1c} $< 7\%$. Barra dan ġew osservati tnaqqis fil-piż tal-ġisem u fil-pressjoni sistolika tad-demm meta mqabbla mal-placebo.

Tabella 5: Riżultati ta' effikaċja minn studji kliniċi kkontrollati bi placebo^a

Terapija doppja ma' metformin (26 ġimgħa)			
	Canagliflozin + metformin		Plaċebo + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA _{1c} (%)			
Linja bażi (medja)	7.94	7.95	7.96
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-0.79	-0.94	-0.17
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.62 ^b (-0.76; -0.48)	-0.77 ^b (-0.91; -0.64)	N/A ^c
Pazjenti (%) li kisbu HbA _{1c} < 7%	45.5 ^b	57.8 ^b	29.8
Piż tal-ġisem			
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-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-2.5 ^b (-3.1; -1.9)	-2.9 ^b (-3.5; -2.3)	N/A ^c

Terapija tripla ma' metformin u sulphonylurea (26 ġimgha)			
	Canagliflozin + metformin u sulphonylurea		Plaċebo + metformin u sulphonylurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA _{1c} (%)			
Linja baži (medja)	8.13	8.13	8.12
Bidla mil-linja baži (medja aġġustata)	-0.85	-1.06	-0.13
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.71 ^b (-0.90;-0.52)	-0.92 ^b (-1.11;-0.73)	N/A ^c
Pazjenti (%) li kisbu HbA _{1c} < 7%	43.2 ^b	56.6 ^b	18.0
Piż tal-ġisem			
Linja baži (medja) f'kg	93.5	93.5	90.8
% ta' bidla mil-linja baži (medja aġġustata)	-2.1	-2.6	-0.7
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-1.4 ^b (-2.1;-0.7)	-2.0 ^b (-2.7;-1.3)	N/A ^c
Terapija miżjuda mal-insulina ^d (18-il ġimgha)			
	Canagliflozin + insulina		Plaċebo + insulina (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA _{1c} (%)			
Linja baži (medja)	8.33	8.27	8.20
Bidla mil-linja baži (medja aġġustata)	-0.63	-0.72	0.01
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.65 ^b (-0.73; -0.56)	-0.73 ^b (-0.82; -0.65)	N/A ^c
Pazjenti (%) li kisbu HbA _{1c} < 7%	19.8 ^b	24.7 ^b	7.7
Piż tal-ġisem			
Linja baži (medja) f'kg	96.9	96.7	97.7
% ta' bidla mil-linja baži (medja aġġustata)	-1.8	-2.3	0.1
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (97.5% CI)	-1.9 ^b (-2.2; -1.5)	-2.4 ^b (-2.8; -2.0)	N/A ^c
Terapija tripla b' metformin u sitagliptin ^e (26 ġimgha)			
	Canagliflozin + metformin u sitagliptin ^g (N = 107)	Plaċebo + metformin u sitagliptin (N = 106)	
HbA _{1c} (%)			
Linja baži (medja)	8.53	8.38	
Bidla mil-linja baži (medja aġġustata)	-0.91	-0.01	
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.89 ^b (-1.19; -0.59)		
Pazjenti (%) li kisbu HbA _{1c} < 7%	32 ^f	12	
Glukożju fil-plażma waqt is-sawm (mg/dL)			
Linja baži (medja)	186	180	
Bidla mil-linja baži (medja aġġustata)	-30	-3	
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-27 ^b (-40; -14)		
Piż tal-ġisem			
Linja baži (medja) f'kg	93.8	89.9	
% ta' bidla mil-linja baži (medja aġġustata)	-3.4	-1.6	
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-1.8 ^b (-2.7; -0.9)		

- ^a Popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi kkurata bl-użu tal-aħhar osservazzjoni fl-istudju qabel terapija glicemika ta' salvataġġ.
- ^b $p < 0.001$ meta mqabbel ma' placebo.
- ^c Ma jghoddx f'dan il-każ.
- ^d Canagliflozin bħala terapija miżjuda mal-insulina (ma' prodotti mediċinali oħra li jbaxxu l-glukożju jew mingħajrhom).
- ^e Canagliflozin 100 mg titrat 'il fuq għal 300 mg
- ^f $p < 0.01$ meta mqabbel ma' placebo
- ^g 90.7% tal-individwi fil-grupp ta' canagliflozin ittiraw 'il fuq sa 300 mg

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

Studju assenjat wera li l-ġhoti ta' dozi ta' canagliflozin 50 mg u 150 mg darbtejn kuljum bħala terapija doppja flimkien ma' metformin ipprođu riżultati sinifikanti b'mod kliniku u statistiku meta mqabbel mal-placebo fil-kontroll glicemiku, fosthom HbA_{1c}, il-perċentwal ta' pazjenti li kisbu HbA_{1c} < 7%, bidla fil-FPG fil-linja bażi, u tnaqqis fill-piż tal-ġisem kif muri f'tabella 6.

Tabella 6: Riżultati ta' effikaċja minn studju kliniku kkontrollat bi placebo ta' canagliflozin moghti darbtejn kuljum^a

	Canagliflozin		Plaċebo (N = 93)
	50 mg darbtejn kuljum (N = 93)	150 mg darbtejn kuljum (N = 93)	
HbA_{1c} (%)			
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 ^b (-0.637; -0.251)	-0.60 ^b (-0.792; -0.407)	N/A ^c
Pazjenti (%) li kisbu < 7%	47.8 ^d	57.1 ^b	31.5
Piż tal-ġisem			
Linja bażi (medja) f'kg	90.59	90.44	90.37
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-2.8	-3.2	-0.6
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-2.2 ^b (-3.1; -1.3)	-2.6 ^b (-3.5; -1.7)	N/A ^c

^a Popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi kkurata bl-użu tal-aħhar osservazzjoni fl-istudju.

^b $p < 0.001$ meta mqabbel ma' placebo.

^c Ma jghoddx f'dan il-każ.

^d $p = 0.013$ meta mqabbel ma' placebo.

Studji kkontrollati b'mod attiv

Canagliflozin ġie mqabbel ma' glimepiride bħala terapija doppja ma' metformin u mqabbel ma' sitagliptin bħala terapija tripla ma' metformin u wieħed mis-sulphonylureas (tabella 7). Canagliflozin 100 mg darba kuljum bħala terapija doppja ma' metformin ipprođu tnaqqis jixxiebah fl-HbA_{1c} mil-linja bażi u t-300 mg pproduċiet tnaqqis superjuri ($p < 0.05$) fl-HbA_{1c} 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 wieħed ta' ipoglicemija fuq perjodu ta' 52 ġimgha 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 wieħed mis-sulphonylureas, canagliflozin wera tnaqqis mhux inferjuri ($p < 0.05$) u superjuri ($p < 0.05$) f'HbA_{1c} 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 7: Riżultati ta' effikaċja minn studji kliniċi kkontrollati b'mod attiv^a

Imqabbel ma' glimepiride bhala terapija doppja ma' metformin (52 ġimgha)			
	Canagliflozin + metformin		Glimepiride (titrat) + metformin (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA _{1c} (%)			
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 ^b (-0.11; 0.09)	-0.12 ^b (-0.22; -0.02)	N/A ^c
Pazjenti (%) li kisbu HbA _{1c} < 7%	53.6	60.1	55.8
Piż tal-ġisem			
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 ^b (-5.7; -4.7)	-5.7 ^b (-6.2; -5.1)	N/A ^c
Imqabbel ma' sitagliptin bhala terapija tripla ma' metformin u sulphonylurea (52 ġimgha)			
	Canagliflozin 300 mg + metformin u sulphonylurea (N = 377)		Sitagliptin 100 mg + metformin u sulphonylurea (N = 378)
HbA _{1c} (%)			
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 ^b (-0.50; -0.25)		N/A ^c
Pazjenti (%) li kisbu HbA _{1c} < 7%	47.6		35.3
Piż tal-ġisem			
Linja baži (medja) f'kg	87.6		89.6
% ta' bidla mil-linja baži (medja aġġustata)	-2.5		0.3
Differenza minn sitagliptin (medja aġġustata) (95% CI)	-2.8 ^d (-3.3; -2.2)		N/A ^c

^a Popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi kkurata bl-użu tal-aħħar osservazzjoni fl-istudju qabel terapija glicemika ta' salvataġġ.

^b $p < 0.05$.

^c Ma jgħoddx f'dan il-każ.

^d $p < 0.001$.

Canagliflozin bħala terapija tal-bidu mogħti flimkien ma' metformin

Canagliflozin gie evalwat mogħti flimkien ma' metformin bħala terapija tal-bidu f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 li fallaw id-dieta u l-eżerċizzju. Canagliflozin 100 mg u canagliflozin 300 mg flimkien ma' metformin XR wasslu għal titjib sinifikanti b'mod statistiku akbar fl-HbA_{1c} meta mqabbel mad-dożi rispettivi ta' canagliflozin (100 mg u 300 mg) waħdu jew metformin XR waħdu (tabella 8).

Tabella 8: Riżultati minn studju kliniku ta' 26 ġimgha kkontrollat b'mod attiv ta' canagliflozin bħala terapija tal-bidu mogħti flimkien ma' metformin*

Parametri ta' effikaċja	Metformin XR (N = 237)	Canagliflozin 100 mg (N = 237)	Canagliflozin 300 mg (N = 238)	Canagliflozin 100 mg + metformin XR (N = 237)	Canagliflozin 300 mg + metformin XR (N = 237)
HbA_{1c} (%)					
Linja bażi (medja)	8.81	8.78	8.77	8.83	8.90
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-1.30	-1.37	-1.42	-1.77	-1.78
Differenza minn canagliflozin 100 mg (medja aġġustata) (95% CI) †				-0.40‡ (-0.59, -0.21)	
Differenza minn canagliflozin 300 mg (medja aġġustata) (95% CI) †					-0.36‡ (-0.56, -0.17)
Differenza minn metformin XR (medja aġġustata) (95% CI) †		-0.06‡ (-0.26, 0.13)	-0.11‡ (-0.31, 0.08)	-0.46‡ (-0.66, -0.27)	-0.48‡ (-0.67, -0.28)
Perċentwal ta' pazjenti li jiksbu HbA_{1c} < 7%	43	39	43	50§§	57§§
Piż tal-ġisem					
Linja bażi (medja) f'kg	92.1	90.3	93.0	88.3	91.5
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-2.1	-3.0	-3.9	-3.5	-4.2
Differenza minn metformin XR (medja aġġustata) (95% CI) †		-0.9§§ (-1.6, -0.2)	-1.8§ (-2.6, -1.1)	-1.4‡ (-2.1, -0.6)	-2.1‡ (-2.9, -1.4)

* Popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata

† Medja tal-*least squares* għal kovarjati inklużi l-valur tal-linja bażi u l-fattur ta' stratifikazzjoni

‡ p = 0.001 aġġustat

§ p < 0.01 aġġustat

§§ p < 0.05 aġġustat

Popolazzjonijiet speċjali

Fi tliet studji li saru f'popolazzjonijiet speċjali (pazjenti anzjani, pazjenti b'eGFR minn 30 mL/min/1.73 m² sa < 50 mL/min/1.73 m² 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).

Anzjani

Total ta' 714-il pazjent li kellhom ≥ 55 sena sa ≤ 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 ġlicemiku mhux xieraq bil-kura attwali tad-dijabete (prodotti mediċinali li jbaxxu 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_{1c} meta mqabbla ma' placebo għal 100 mg darba kuljum u 300 mg darba kuljum, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Pazjenti b'eGFR minn 45 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m²

F'għabra ta' analiżi ta' pazjenti ($N = 721$) b'eGFR minn 45 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi, canagliflozin ipprova tnaqqis li kellu sinifikat kliniku f'HbA_{1c} meta mqabbel mal-placebo, b'-0.47% għal canagliflozin 100 mg u -0.52% għal canagliflozin 300 mg. Pazjenti b'eGFR minn 45 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² 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'eGFR minn 45 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² 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, żieda 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 żewġ prodotti mediċinali li jbaxxu 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 żewġ prodotti mediċinali li jbaxxu 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, minħabba tnaqqis fil-konċentrazzjoni 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'żewġ 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'żewġ 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 żewġ terzi tat-telf ta' piż b'canagliflozin kien minħabba telf ta' massa tax-xaħam b'ammonti jixxiebu ta' telf ta' xaħam tal-vixxri u minn taħt 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 żewġ 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.

Pressjoni

Fi studji kkontrollati bi placebo, it-trattament b'canagliflozin 100 mg u 300 mg wassal għal tnaqqis medju ta' -3.9 mmHg u -5.3 mmHg, rispettivament fil-pressjoni tad-demmi sistolika, meta mqabbel ma' placebo (-0.1 mmHg) u effett iżgħar fuq il-pressjoni tad-demmi diastolika b'bidliet medji ta' -2.1 mmHg u -2.5 mmHg għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbel ma' placebo (-0.3 mmHg). Ma kien hemm l-ebda bidla notevoli fir-rata ta' taħbit tal-qalb.

Pazjenti b'HbA_{1c} > 10% sa ≤ 12% fil-linja bażi

Sottostudju ta' pazjenti b'HbA_{1c} > 10% sa ≤ 12% fil-linja bażi b'canagliflozin bħala monoterapija wassal għal tnaqqis ta' -2.13% u -2.56% fl-HbA_{1c} mill-linja bażi (mhux aġġustat bil-placebo) għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament.

Riżultati kardjovaskulari fil-Programm CANVAS

L-effett ta' canagliflozin fuq l-avvenimenti kardjovaskulari f'adulti b'dijabete tat-tip 2 li kellhom mard kardjovaskulari (CV, *cardiovascular*) stabbilit jew li kienu f'riskju għal CVD (żewġ fatturi ta' riskju CV jew aktar), ġie vvalutat fil-Programm CANVAS (analiżi integrata tal-istudju CANVAS u CANVAS-R). Dawn l-istudji saru f'haġfa ċentri, kienu multinazzjonali, arbitrarji, bi grupp parallell fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma' kienu jafu liema sustanza qed tintuża bi kriterji simili ta' inkluzjoni u esklużjoni u popolazzjonijiet simili ta' pazjenti. Il-Programm CANVAS qabbel ir-riskju li wiehed ikollu Avveniment Kardjovaskulari Avvers Maġġuri (MACE, *Major Adverse Cardiovascular Event*) ddefinit bħala l-kompost ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, u puplesija mhux fatali, bejn canagliflozin u placebo fuq sfond ta' trattamenti standard ta' kura għad-dijabete u mard ateroskleotiku kardjovaskulari.

F'CANVAS, l-individwi ġew assenjati b'mod arbitrarju 1:1:1 għal canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, jew placebo jaqbel magħhom. F'CANVAS-R, l-individwi ġew assenjati b'mod arbitrarju 1:1 għal canagliflozin 100 mg jew placebo jaqbel miegħu, u titrazzjoni għal 300 mg kienet permessa (abbazi tat-tollerabbiltà u l-ħtiġijiet glicemiċi) wara Ġimgħa 13. Terapiji antidijabetiċi u aterosklerotiċi konkomitanti setgħu jiġu aġġustati, skont l-istandard ta' kura għal dan il-mard.

Total ta' 10,134 pazjent ġew ittrattati (4,327 f'CANVAS u 5,807 f'CANVAS-R; total ta' 4,344 assenjati b'mod arbitrarju għal placebo u 5,790 għal canagliflozin) u tul medju ta' esponiment ta' 149 ġimgħa (223 ġimgħa f'CANVAS u 94 ġimgħa f'CANVAS-R). L-istat vitali inkiseb għal 99.6% tal-individwi fl-istudji kollha. L-età medja kienet ta' 63 sena u 64% kienu rġiel. Sitta u sittin fil-mija tal-individwi kellhom storja ta' mard kardjovaskulari stabbilit, b'56% li kellhom storja ta' mard koronarju, 19% b'mard ċerebrovaskulari, u 21% b'mard vaskulari periferali; 14% kellhom storja ta' insuffiċjenza tal-qalb.

Il-medja tal-HbA_{1c} fil-linja bażi kienet 8.2% u l-medja tat-tul ta' żmien tad-dijabete kienet 13.5 snin.

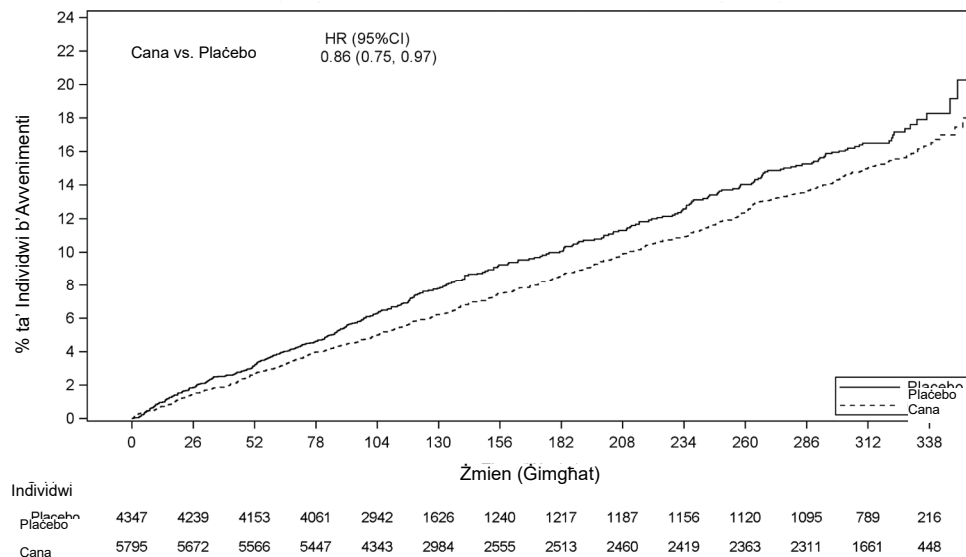
Il-funzjoni tal-kliwi fil-linja bażi kienet normali jew indebolita b'mod hafif fi 80% tal-pazjenti u indebolita b'mod moderat f'20% tal-pazjent (medja tal-eGFR 77 mL/min/1.73 m²). Fil-linja bażi, il-pazjenti kienu ttrattati bi prodott mediċinali wiehed jew aktar ta' kontra d-dijabete inklużi metformin (77%), insulina (50%), u sulfonilurea (43%).

L-iskop finali primarju fil-Programm CANVAS kien iż-żmien għall-ewwel okkorrenza ta' MACE. Punti finali sekondarji fl-ittestjar tal-ipotesi kondizzjonali sekwenzjali kienu mortalità minn kull kawża u mortalità kardjovaskulari.

Pazjenti fil-gruppi kollettivi ta' canagliflozin (analizi kollettiva ta' canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, u canagliflozin miżjud minn 100 mg sa 300 mg) kellhom rata aktar baxxa ta' MACE meta mqabbla ma' placebo: 2.69 kontra 3.15 pazjent għal kull 100 sena ta' pazjent (HR tal-analizi kollettiva: 0.86; 95% CI (0.75, 0.97)).

Abbażi tal-plot Kaplan-Meier għall-ewwel okkorrenza ta' MACE, murija taht, it-tnaqqis f' MACE fil-grupp ta' canagliflozin ġie osservat sa mill-Ġimgħa 26 u nżamm matul il-bqija tal-istudju (ara Figura 1).

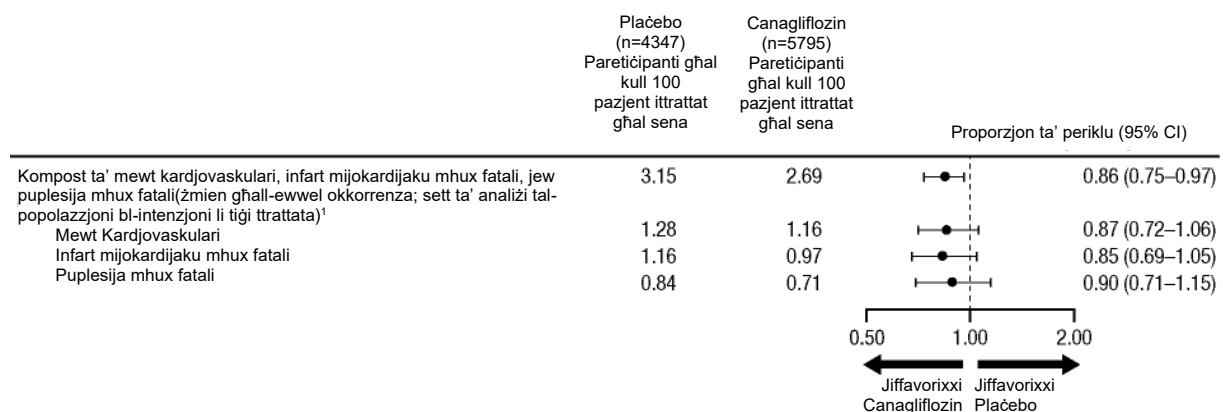
Figura 1: Żmien għall-ewwel okkorrenza ta' MACE



Kien hemm 2,011-il pazjent b'eGFR minn 30 sa < 60 mL/min/1.73 m². Is-sejbiet MACE f'dan is-sottogrupp kienu konsistenti mas-sejbiet totali.

Kull komponent ta' MACE ikkontribwixxa b'mod pożittiv għall-kompost totali, kif muri f'Figura 2. Riżultati għad-dożi ta' 100 mg u 300 mg canagliflozin kienu konsistenti mar-riżultati għall-gruppi tad-doża kombinata.

Figura 2: Effett tat-trattament fuq l-iskop finali kompost primarju u l-komponenti tiegħu



¹ Valur p għas-superjorità (2-sided) = 0.0158.

Mortalità minn kull kawża

Fil-grupp ikkombinat ta' canagliflozin, l-HR għall-mortalità minn kull kawża kontra placebo kien 0.87 (0.74, 1.01).

Insuffiċjenza tal-qalb li teħtieġ rikoverar l-isptar

Canagliflozin naqqas ir-riskju ta' insuffiċjenza tal-qalb li tkun teħtieġ rikoverar l-isptar meta mqabbel mal-plaċebo (HR: 0.67; 95% CI (0.52, 0.87)).

Skopijiet finali renali

Fil-Programm CANVAS, għaż-żmien tal-ewwel avveniment iġġudikat ta' nefropatija (kreatinina doppja fis-serum, ħtieġa ta' terapija ta' sostituzzjoni tal-kliwi, u mewt renali), l-HR kien 0.53 (95% CI: 0.33, 0.84) għal canagliflozin (0.15 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent) kontra plaċebo (0.28 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent). Barra minnhekk, canagliflozin naqqas il-progressjoni ta' albuminurja 25.8% kontra plaċebo 29.2% (HR: 0.73; 95% CI: 0.67, 0.79) f'pazjenti b'normoalbuminurja jew mikroalbuminurja fil-linja bażi.

Canagliflozin 100 mg gie studjat ukoll f'adulti b'dijabete tat-tip 2 u mard tal-kliwi mid-dijabete bi stima tar-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) ta' 30 sa < 90 mL/min/1.73 m² u albuminurja (> 33.9 sa 565.6 mg/mmol ta' kreatinina). F'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, m'hijiex disponibbli informazzjoni għal kombinazzjoni ta' doża fissa ta' canagliflozin/metformin.

Metformin

L-istudju *randomised* prospettiv (UKPDS) stabbilixxa l-benefiċċju fit-tul ta' kontroll intensiv tal-glukożju fid-demem f'dijabete tat-tip 2. Analizi tar-riżultati għal pazjenti b'piz 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) kontra id-dieta waħedha (43.3 każ/1,000 sena ta' pazjent), $p = 0.0023$, u kontra 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 kontra dieta waħedha 20.6 każ/1,000 sena ta' pazjent, ($p = 0.011$), u kontra 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 mijokardjaku: 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-riżultati 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/1,000 mg, 150 mg/850 mg, u 150 mg/1,000 mg huma bijoekwivalenti għal għoti ta' doži li jaqblu magħhom ta' canagliflozin flimkien ma' metformin bħala pilloli individwali.

L-għoti ta' Vokanamet 150 mg/1,000 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. Għe osservat dewmien fil-hin biex tintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma għaż-żewġ komponenti (sagħtejn 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 jinghata mal-ikel biex titnaqqas l-inċidenza ta' reazzjonijiet gastrointestinali avversi, huwa rrakkomandat li Vokanamet jinghata 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-oġġla konċentrazzjonijiet fil-plażma (T_{max} medjan) jseħhu minn siegħa sa sagħtejn wara d-doża. Is- C_{max} u l-AUC ta' canagliflozin fil-plażma żdiedu 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 ± 2.13 sigħat u 13.1 ± 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 tissuġġerixxi 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-biċċa 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 oġġla minn dawg terapewtiċi. Ma kien osservat l-ebda effett kliniku rilevanti fuq CYP3A4 *in vivo* (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Wara għoti ta' doża waħda ta' [^{14}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-kliwi 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 tnehhija baxxa, b'medja ta' tnehhija sistemika ta' madwar 192 mL/min f'individwi f'sahhithom wata ghoti fil-vina.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

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

Is-C_{max} ta' canagliflozin żdied b'mod moderat bi 13%, b'29%, u b'29% f'individwi b'insuffiċjenza hafifa, moderata u qawwija tal-kliwi, rispettivament, iżda mhux fl-individwi li kienu fuq l-emojizalizi. Meta mqabbla ma' individwi f'sahhithom, l-AUC ta' canagliflozin fil-plazma żdied b'madwar 17%, 63%, u 50% f'individwi b'indeboliment hafif, moderat u qawwi tal-kliwi, rispettivament, iżda kien jixxiebah f'individwi b'ESKD u individwi f'sahhithom.

Canagliflozin f'it 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_{max} u l-AUC_∞ 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 ghoti ta' doża waħda ta' 300 mg ta' canagliflozin.

Dawn id-differenzi mhumiex meqjusa li għandhom sinifikat kliniku.

Anzjani

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' fażi 1 eżamina l-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' canagliflozin fi tfal u adolexxenti fl-etajiet ta' bejn $\geq$ 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

Farmakogenetika

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 wieħed ikun *homozygote* (UGT1A9*3/*3, frekwenza $<$ 0.1%) probabbilment ikun aktar aċċentwat, iżda ma ġiex investigat.

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

Metformin

Assorbiment

Wara doża mill-ħalq ta' pillola ta' metformin hydrochloride, is-C_{max} jintlaħaq wara madwar sagħtejn 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-ippurgar kien ta' 20-30%.

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

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

L-ikel inaqas kemm minn metformin jiġi assorbit u jdewwem ftit 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-eritroċiti. L-ogħla livell fid-demm huwa aktar baxx mill-ogħla livell fil-plażma u jidher bejn wieħed u ieħor fl-istess hin. Iċ-ċelluli ħomor tad-demm x'aktarx jirrapreżentaw kompartment 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-kliwi 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-kliwi tkun indebolita, it-tneħħija mill-kliwi 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'ħafna doži: Dejta hija ristretta għal studju wieħed. 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 minħabba 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 doži 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 sistemiċi ta' 73 darba u 19-il darba oghla mill-esponimenti kliniċi bid-dożi 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' treddiġh wassal għal tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-frieħ irġiel u nisa b'dożi > 30 mg/kg/jum (esponimenti ta' ≥ 5.9 darbiet l-esponiment uman għal canagliflozin bl-MHRD) tossiċi għall-omm. It-tossiċità fl-omm kienet limitata għal tnaqqis fiż-żieda tal-piż tal-ġisem.

Studju f'firien żgħażaġh fejn canagliflozin ingħata minn jum 21 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 0.5 drabi aktar mill-esponimenti kliniċi b'dożi 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 timmaniġġa 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'dożi ta' 10, 30, u 100 mg/kg. L-ogħla 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-dożi 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-dożi 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 kliniċi ma urewx assorbiment hażin fil-bnedmin b'dożi ta' canagliflozin sa darbtejn aktar mill-ogħla 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 dożi 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 waħdu (300 mg/kg/jum) ikkawża ossifikazzjoni nieqsa/mhux kompluta, filwaqt li canagliflozin waħdu (60 mg/kg/jum) ma kellu l-ebda effetti. Meta canagliflozin/metformin ingħata b'60/300 mg/kg/jum (livelli ta' esponiment 11 u 13-il darba aktar mill-esponiment kliniku għal canagliflozin u metformin, rispettivament, b'dożi ta' 300/2,000 mg), l-effetti kienu jidhru hafna aktar meta mqabbla ma' metformin waħdu.

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)
Poly(vinyl alcohol)
Talc
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide aħmar (E172)
Iron oxide iswed (E172)

Vokanamet 50 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita

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

Vokanamet 150 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

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

Vokanamet 150 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita

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

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħżinx 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

Pakkett b'hażna li fih 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

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

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 miksija b'rita)

EU/1/14/918/002 (60 pillola miksija b'rita)

EU/1/14/918/003 (180 pillola miksija b'rita)

Vokanamet 50 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/14/918/004 (20 pillola miksija b'rita)

EU/1/14/918/005 (60 pillola miksija b'rita)

EU/1/14/918/006 (180 pillola miksija b'rita)

Vokanamet 150 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/14/918/007 (20 pillola miksija b'rita)

EU/1/14/918/008 (60 pillola miksija b'rita)

EU/1/14/918/009 (180 pillola miksija b'rita)

Vokanamet 150 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/14/918/010 (20 pillola miksija b'rita)

EU/1/14/918/011 (60 pillola miksija b'rita)

EU/1/14/918/012 (180 pillola miksija b'rita)

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 t'April 2014

Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta' Diċembru 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS 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 MEDICINALI**

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 (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat 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)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid 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).

ANNESS 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/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
Vokanamet 150 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
Vokanamet 150 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
canagliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg canagliflozin, u 850 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg canagliflozin, u 1,000 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg canagliflozin, u 850 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg canagliflozin, u 1,000 mg metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita
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. PREKAWZZJONIJIET 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 miksija b'rita)

EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg – 60 pillola miksija b'rita)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1,000 mg – 20 pillola miksija b'rita)

EU/1/14/918/005 (50 mg/1,000 mg – 60 pillola miksija b'rita)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg – 20 pillola miksija b'rita)

EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg – 60 pillola miksija b'rita)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1,000 mg – 20 pillola miksija b'rita)

EU/1/14/918/011 (150 mg/1,000 mg – 60 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

vokanamet 50 mg/850 mg
vokanamet 50 mg/1,000 mg
vokanamet 150 mg/850 mg
vokanamet 150 mg/1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkolli l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

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/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
Vokanamet 150 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
Vokanamet 150 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
canagliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg canagliflozin, u 850 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg canagliflozin, u 1,000 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg canagliflozin, u 850 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg canagliflozin, u 1,000 mg metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita
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. PREKAWZZJONIJIET 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 miksija b'rita)

EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg – 60 pillola miksija b'rita)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1,000 mg – 20 pillola miksija b'rita)

EU/1/14/918/005 (50 mg/1,000 mg – 60 pillola miksija b'rita)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg – 20 pillola miksija b'rita)

EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg – 60 pillola miksija b'rita)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1,000 mg – 20 pillola miksija b'rita)

EU/1/14/918/011 (150 mg/1,000 mg – 60 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHALL-PAKKETT B'HAFNA LI FIH 3 PAKKETTI (INKLUŻA L-KAXXA Ċ-ĊELESTI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vokanamet 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
Vokanamet 50 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
Vokanamet 150 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
Vokanamet 150 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
canagliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg canagliflozin, u 850 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg canagliflozin, u 1,000 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg canagliflozin, u 850 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg canagliflozin, u 1,000 mg metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
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 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. PREKAWZZJONIJIET 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/1/14/918/003 (50 mg/850 mg – 180 pillola miksija b'rita)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1,000 mg – 180 pillola miksija b'rita)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg – 180 pillola miksija b'rita)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1,000 mg – 180 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

vokanamet 50 mg/850 mg
vokanamet 50 mg/1,000 mg
vokanamet 150 mg/850 mg
vokanamet 150 mg/1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHAL KOMPONENT 1 TA' PAKKETT B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vokanamet 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
Vokanamet 50 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
Vokanamet 150 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
Vokanamet 150 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
canagliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg canagliflozin, u 850 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg canagliflozin, u 1,000 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg canagliflozin, u 850 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg canagliflozin, u 1,000 mg metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
60 pillola miksijin b'rita. Komponent ta' pakkett b'hafna ta' 3 fliexken, ma jistax jinbiegħ separat.

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. PREKAWZZJONIJIET 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/1/14/918/003 (50 mg/850 mg – 180 pillola miksija b'rita)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1,000 mg – 180 pillola miksija b'rita)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg – 180 pillola miksija b'rita)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1,000 mg – 180 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

vokanamet 50 mg/850 mg
vokanamet 50 mg/1,000 mg
vokanamet 150 mg/850 mg
vokanamet 150 mg/1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**TIKKETTA TAL-FLIXKUN KOMPONENT TA' PAKKETT B'HAFNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Vokanamet 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
Vokanamet 50 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
Vokanamet 150 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
Vokanamet 150 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
canagliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg canagliflozin, u 850 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg canagliflozin, u 1,000 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg canagliflozin, u 850 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg canagliflozin, u 1,000 mg metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita
60 pillola miksijin b'rita
Komponent ta' pakkett multiplu bi 3 fliexken, ma jistgħux jinbiegħu b'mod separat.

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. PREKAWZZJONIJIET 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/1/14/918/003 (50 mg/850 mg – 180 pillola miksija b'rita)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1,000 mg – 180 pillola miksija b'rita)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg – 180 pillola miksija b'rita)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1,000 mg – 180 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Vokanamet 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
Vokanamet 50 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
Vokanamet 150 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
Vokanamet 150 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita

canagliflozin/metformin hydrochloride

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina 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-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhum Vokanamet u għalxiex jintuża

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

Din il-medicina tista' tintuża waħedha jew flimkien ma' medicini 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 ta' 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' medicini 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'inhum 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 jipproduci ma taħdimx kif suppost. Il-ġisem tiegħek jista' wkoll jipproduci 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 imnaqqsa b'mod sever
- jekk għandek dijabete mhux ikkontrollata, b'perezempju, iperglicemija severa (glucose għoli fid-demm), 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-demm u jistgħu jwasslu għal prekoma diabetika. Sintomi jinkludu wġiġh fl-istonku, tehid ta' nifs mgħaġġel u fil-fond, nġhas jew in-nifs tiegħek jiżviluppa riha ta' frott mhux tas-soltu.
- jekk inti għandek infezzjoni qawwija
- jekk tliet 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 attakk tal-qalb jew għandek problemi severi biċ-ċirkulazzjoni tad-demm, bħal 'xokk' jew diffikultà bit-tehid tan-nifs
- jekk tixrob l-alkohol b'mod eċċessiv (kuljum jew inkella minn żmien għal żmien)
- jekk inti għandek jew dan l-aħħar kellek insufficjenza tal-qalb.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Riskju ta' aċidożi lattika

Vokanamet jista' jikkawża effett sekondarju rari hafna, iżda serju hafna li jissejjah aċidożi lattika, b'mod partikulari jekk il-kliewi tiegħek ma jkunux qed jaħdmu sew. Ir-riskju li wiehed jiżviluppa 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 mnaqqsa (bħal mard tal-qalb sever u akut).

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

Kellem lit-tabib tiegħek fil-pront għal aktar istruzzjonijiet jekk:

- Taf li għandek marda li tintiret ġenetikament li taffettwa l-mitokondrija (il-komponenti li jipproduċu l-enerġija fiċ-ċelluli) bħal sindrome MELAS (Enċefalopatija Mitokondrijali, Aċidożi Lattika u Episodji qishom puplesija) jew Dijabete u truxija li jintirtu mill-omm (MIDD).
- Ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi wara li tibda metmorfin: aċċessjoni, tnaqqis fil-kapaċitajiet konjittivi, diffikultà bil-movimenti ta' ġismek, sintomi li jindikaw hsara fin-nervituri (eż. uġiġh jew tnefnim), emigranja u truxija.

Waqqaf b'mod temporanju it-tehid ta' Vokanamet jekk għandek kundizzjoni li tista' tkun assoċjata ma' deidratazzjoni (telf sinifikanti ta' fluwidi 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 kellem tabib jew mur fl-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)
- buġhawwieġ fil-muskoli
- sensazzjoni ġenerali li ma tiflahx flimkien ma' gheja severa
- diffikultà biex tiehu n-nifs
- temperatura tal-ġisem u taħbit tal-qalb imnaqqsa

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

Kellem lit-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek qabel tiehu Vokanamet, u matul it-trattament:

- dwar dak li tista' tagħmel biex tevita d-deidrizzjoni (ara sezzjoni 4 għal sinjali ta' deidrattazzjoni).
- jekk inti għandek dijabete tat-tip 1 minhabba li Vokanamet m'għandux jintuża biex jikkura din il-kundizzjoni.
- jekk ikollok telf ta' piż f'daqqa, tħossok imdardar/ra jew tirremetti, ikollok uġiġh fl-istonku, għatx 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, kellem tabib jew mur fl-eqreb sptar immedjatament. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' "ketoacidożi tad-dijabete" – problema rari iżda serja, li xi drabi tkun ta' theddida għall-ħajja li jista' jkollok mid-dijabete minhabba żieda fil-livelli ta' "sustanzi marbuta mal-ke-ton" fl-awrina jew fid-demem, li jidhru fit-testijiet. Ir-riskju li tiżviluppa ketoacidożi tad-dijabete jista' jiżdied minn sawm fit-tul, konsum eċċessiv ta' alkoħol, deidrattazzjoni, tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina, jew żieda fil-ħtieġa tal-insulina minhabba operazzjoni serja jew mard serju.
- jekk se jkollok operazzjoni serja jew proċedura li teħtieġ sawm fit-tul, staqsi lit-tabib tiegħek jekk għandekx bżonn tieqaf tiehu Vokanamet u meta għandek terġa' tibdiha.
- jekk inti qatt kellek mard serju tal-qalb jew jekk inti għaddietek puplesija
- jekk inti qiegħed fuq mediċini biex ibaxxulek il-pressjoni (mediċini kontra l-pressjoni għolja) jew qatt kellek pressjoni baxxa. Aktar informazzjoni hija mogħtija taħt f'"Mediċini oħra u Vokanamet".
- jekk kellek amputazzjoni fir-rigħel.
- 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 immedjatament jekk tinnota xi feriti jew telf ta' kulur, jew jekk ikollok xi sensittività jew uġiġh f'saqajk. Xi studji jindikaw li t-tehid ta' canagliflozin jista' jkun li kkontribwixxa għar-riskju ta' amputazzjoni fir-rigħel (l-aktar amputazzjoni ta' saba tas-sieq jew ta' nofs is-sieq).
- Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tiżviluppa tahlita ta' sintomi ta' wġiġh, sensittività, ħmura, jew nefha tal-ġenitali jew taż-żona bejn il-ġenitali u l-anus flimkien ma' deni jew sensazzjoni li ma tiflaħx. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' infezzjoni rari iżda serja jew saħansitra ta' periklu għall-ħajja, msejha fasciitis nekrotika tal-perineum jew kankrena ta' Fournier li teqred it-tessut ta' taħt il-ġilda. Il-kankrena ta' Fournier trid tiġi ttrattata immedjatament.
- jekk inti għandek sinjali ta' infezzjoni bil-ħmira fil-ġenitali bħal irritazzjoni, ħakk, tisfija jew riha mhux tas-soltu.
- jekk għandek infezzjoni bid-deni serja fil-kliwi jew fl-apparat tal-awrina. It-tabib jista' jitolbok tieqaf tiehu Vokanamet sakemm jgħaddilek.

Funzjoni tal-kliwi

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

Kirurgija

Jekk għandek bżonn kirurgija maġġuri għandek tieqaf tiehu 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-demem tiegħek waqt li tkun waqf tiehu 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-medicina.

Tfal u adoloxxenti

Vokanamet mhuwiex rrakkomanadat għal tfal u adoloxxenti ta' taht it-18-il sena, minhabba li mhijiex disponibbli *data* f'dawn il-pazjenti.

Medicini oħra u Vokanamet

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

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tkun ser tiehu xi medicina oħra. Dan minhabba li din il-medicina tista' taffettwa l-mod li bih jaħdmu xi medicini oħra. Barra minn hekk, xi medicini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod li bih taħdem din il-medicina. Jista' jkollok bżonn testijiet tal-glucose fid-demmi u tal-funzjoni tal-kliwi aktar ta' spiss, jew it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża ta' Vokanamet. Huwa importanti ħafna 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-demmi tiegħek jibaxxa wisq (ipoglicemija)
- medicini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina (dijuretiċi)
- St. John's wort (medicina magħmula mill-ħxejjex li tintuża biex tikkura depressjoni)
- carbamazepine, phenytoin, jew phenobarbital (medicini li jintużaw biex jikkontrollaw l-aċċessjonijiet)
- lithium (medicina użata biex titratta diżordni bipolari)
- efavirenz jew ritonavir (medicina li tintuża biex tikkura infezzjoni bl-HIV)
- rifampicin (antibijotiku li jintuża biex jikkura t-tuberkulożi)
- cholestyramine (medicina li tintuża biex tnaqqas il-livelli tal-kolesterol fid-demmi). 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-demmi tiegħek jista' jkollu bżonn jiġi ċċekkjat jekk dawn jittieħdu ma' Vokanamet.
- dabigatran (medicina li traqqaq id-demmi biex tnaqqas ir-riskju li jifforma tagħqid tad-demmi)
- 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-ġilda jew fl-ażma) li jingħataw mill-ħalq, bħala injezzjoni jew li jingħidu 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-ispiżjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

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

M'għandekx tiehu din il-mediċina jekk inti qed tredda'. Kellem lit-tabib tiegħek dwar jekk tiqafx tiehu din il-mediċina 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 rrappurtati sturdament jew mejt, li jistgħu jaffettwaw il-hila biex issuq vettura, rota, jew tuża għoddod jew thaddem magni.

Meta tiehu Vokanamet ma' mediċini oħra għad-dijabete msejha sulphonylureas (bħal glimepiride jew glipizide) jew mal-insulina jista' jżdid ir-riskju li jkollok livell baxx ta' zokkor fid-demm (ipoglicemija). Is-sinjali jinkludu vista mċajpra, tnemnim fix-xufftejn, roġda, 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-demm.

Vokanamet fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, li tista' tgħid hija bażikament 'bla sodium'.

3. Kif għandek tiehu Vokanamet

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

Kemm għandek tiehu

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

Kif għandek tiehu din il-mediċina

- Ibla' l-pillola shiħa mal-ilma.
- L-aħjar li tiehu l-pillola tiegħek ma' ikla. Dan inaqqaslek iċ-ċans ta' taqlib fl-istonku.
- Ipprova hu l-pillola fl-istess hin kuljum. Dan jgħinek biex tiftakar toħdha.
- Jekk it-tabib tiegħek ordnalek din il-mediċina flimkien ma' kwalunkwe mediċina biex tbaxxi l-kolesterol bħal cholestyramine inti għandek tiehu din il-mediċina mill-inqas siegħa qabel jew minn 4 sigħat sa 6 sigħat wara l-mediċina li tbaxxi l-kolesterol.

It-tabib tiegħek jista' jordnalek Vokanamet flimkien ma' mediċinali oħra li tbaxxi l-glukożju. Ftakar hu l-mediċini kollha kif qallek it-tabib tiegħek biex tikseb l-aħjar riżultati għal saħħtek.

Dieta u eżerċizzju

Biex tikkontrolla d-dijabete tiegħek, inti xorta għandek bżonn issegwi l-pariri tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tiegħek 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-mediċina.

Jekk tiehu Vokanamet aktar milli suppost

Minhabba li Vokanamet fih metformin, jekk tiehu aktar minn din il-mediċina, inti tista' gġarrab aċidożi lattika. Jekk jiġrilek dan, inti jista' jkollok bżonn trattament l-isptar immedjatament, minhabba li aċidożi lattika tista' twassal għal koma. Sintomi ta' aċidożi lattika jinkludu rimettar, uġiġh fl-istonku, bughawwieġ fil-muskoli, thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali b'ghejja severa, jew diffikultà biex tiehu n-nifs. Sintomi oħra huma tnaqqis fit-temperatura tal-ġisem u fit-tahbit tal-qalb. Ieqaf hu din il-mediċina immedjatament u kkuntattja tabib jew l-eqreb sptar minnufih (ara sezzjoni 2). Hu l-pakkett tal-mediċina miegħek.

Jekk tinsa tiehu Vokanamet

- Jekk tinsa tiehu doża, ħudha malli tiftakar. Madankollu, jekk ikun wasal il-ħin għad-doża li jkun imiss, aqbez id-doża li tkun insejt tiehu.
- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Vokanamet

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Ieqaf hu Vokanamet immedjatement u kellem tabib jew mur fl-eqreb sptar immedjatement jekk għandek xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

Reazzjoni allergika severa (rari, tista' taffettwa sa' persuna 1 minn kull 1,000)

Sinjali possibbli ta' reazzjoni allergika severa jistgħu jinkludu:

- nefha fil-wiċċ, fix-xofftejn, fil-ħalq, jew fil-gerżuma li jista' jwassal għal diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibla'.

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

Vokanamet jista' jikkawża effett sekondarju rari ħafna, iżda serju ħafna li jissejjah aċidożi lattika (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Jekk jigrigi dan, inti trid **tieqaf tiehu Vokanamet u tkellem tabib jew tmur fl-eqreb sptar immedjatement**, għax aċidożi lattika tista' twassal għal koma.

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

Dawn huma s-sinjali ta' ketoaċidożi tad-dijabete (ara wkoll sezzjoni 2):

- żieda fil-livelli ta' "sustanzi marbuta mal-keton" fl-awrina jew fid-demmm tiegħek
- telf ta' piż f'daqqa
- thossok imdardar jew tirremetti
- uġiġh fl-istonku
- għatx eċċessiv
- tehid tan-nifs mgħaġġel u fil-fond
- konfużjoni
- xejra ta' ngħas jew gheja mhux tas-soltu
- nifs b'riħa ħelwa, toġhma ħelwa jew toġhma ta' metall f'ħalqek jew riħa differenti fl-awrina jew fl-għaraq tiegħek.

Dan jista' jsehh irrISPettivament mill-livell tal-glukożju fid-demmm tiegħek. It-tabib jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament b'Vokanamet b'mod temporanju jew permanenti.

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

- telf ta' wisq fluwidu minn gismek (deidratazzjoni). Din tigrigi 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" (dijuretiċi).

Sinjali possibbli ta' deidratazzjoni huma:

- itik mejt jew thossok stordut/a
- tintilef minn sensik (ħass ħazin) jew thossok stordut/a jew ihossok ħazin meta tqum bilwieqfa
- ħalq xott ħafna jew iwahħal, thossok bil-għatx ħafna
- thossok dgħajjed ħafna jew ghajjien

- tghamel ftit jew ma tagħmilx awrina
- qalb thabbat tghaġġel.

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

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

- livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm (ipoglicemija) – meta tiehu din il-medicina mal-insulina jew xi sulphonylurea (bhal glimepiride jew glipizide).
Sinjali possibbli ta' livell baxx ta' zokkor fid-demmm huma:
 - vista m'ajpra
 - xufftejn iniggzu
 - roghda, 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-demmm u x'għandek tagħmel jekk ikollok xi wiehed mis-sinjali t'hawn fuq.

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (komuni, jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Dawn huma sinjali ta' infezzjoni severa fl-apparat tal-awrina, eż.:
 - deni u/jew tkexkix ta' bard
 - thoss hruq meta tagħmel l-awrina
 - uġiġh f' dahrek jew fil-ġenb ta' qaddek.

Għalkemm mhux komuni, jekk tara demm fl-awrina tiegħek, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Effetti sekondarji ohra meta tiehu canagliflozin wahdu:

Komuni hafna (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-ġilda li tixxammar (infezzjoni bil-ħmira)
- tibdil fl-għamil tal-awrina (inkluz 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-għatx
- thossok imdardar/ra (nawsja)
- testijiet tad-demmm jistghu juru tibdil fil-livelli tax-xaħam fid-demmm (kolesterol) u židiet fl-ammont ta' ċelloli ħomor tad-demmm fid-demmm tiegħek (ematokrit).

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- raxx jew ġilda ħamra – dawn jistghu jkun bil-ħakk u jinkludu ħotob imqabbza, tnixxija ta' fluwidu jew infafet
- ħorriqija
- testijiet tad-demmm jistghu juru tibdil marbut mal-funzjoni tal-kliwi (żieda fil-kreatinina jew fil-urea) jew żieda fil-potassium
- testijiet tad-demmm jistghu juru żieda fil-livell ta' fosfat fid-demmm tiegħek
- ksur fl-għadam.
- insufficjenza tal-kliwi (l-aktar bħala konsegwenza ta' wisq telf ta' fluwidu mill-ġisem tiegħek)
- amputazzjonijiet fir-riġel (l-aktar ta' saba' tas-sieq) speċjalment jekk inti qiegħed f'riskju kbir ta' mard tal-qalb
- fimosi – diffikultà biex tiġbed il-ġilda l-isfel minn madwar ir-ras tal-pene
- reazzjonijiet fil-ġilda wara esponiment għad-dawl tax-xemx.

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- fasciitis nekrotika tal-perineum jew kankrena ta' Fournier, infezzjoni serja tat-tessut artab tal-ġenitali jew taż-żona bejn il-ġenitali u l-anus.

Effetti sekundarji meta tiehu metformin wahdu li ma kinux deskritti għal canagliflozin:

- komuni hafna: thossok imdardar/ra (nawsja), tirremetti, dijarea, uġigh fl-istonku, u telf t'apit
- komuni: toghma ta' metall (disturb fit-toghma), tnaqqis fil-livelli ta' vitamina B₁₂ (jista' jikkawża anemija – għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm)
- rari hafna: disturbi fit-test tal-funzjoni tal-fwied, epatite (problema fil-fwied), u ħakk.

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fulett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen 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.

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

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

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri 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 canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg ta' canagliflozin u 850 mg ta' metformin hydrochloride.
 - Kull pillola ta' 50 mg/1,000 mg fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg ta' canagliflozin u 1,000 mg ta' metformin hydrochloride.
 - Kull pillola ta' 150 mg/850 mg fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg ta' canagliflozin u 850 mg ta' metformin hydrochloride.
 - Kull pillola ta' 150 mg/1,000 mg fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg ta' canagliflozin u 1,000 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), poly(vinyl alcohol), talc, titanium dioxide (E171), iron oxide aħmar (E172) u iron oxide iswed (E172).
 - pilloli ta' 50 mg/1,000 mg: macrogol (3350), poly(vinyl alcohol), talc, titanium dioxide (E171), iron oxide isfar (E172), u iron oxide aħmar (E172).
 - pilloli ta' 150 mg/850 mg: macrogol (3350), poly(vinyl alcohol), talc, titanium dioxide (E171), u iron oxide isfar (E172).
 - pilloli ta' 150 mg/1,000 mg: macrogol (3350), poly(vinyl alcohol), talc, titanium dioxide (E171), 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/1,000 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/1,000 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 u 60 pillola u kartun b'ħafna ta' 180 pillola (3 fliexken li fihom 60 pillola l-wieħed).

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

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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 <https://www.ema.europa.eu>.