

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vokanamet 50 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Għal-lista ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

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

Għal pazjenti li mhumiex ikkontrollati b'mod xieraq b'metformin, id-doża tal-bidu rrakkomandata ta' Vokanamet għandha ttiprovdi 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 jinbada bl-istess doża totali ta' kuljum ta' canagliflozin u metformin li tkun diġà qed tittehd 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 jinbada 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-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (≥ 65 sena)

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).

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Għal pazjenti b'rata stmata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (eGFR - *estimated glomerular filtration rate*) minn 60 mL/min/1.73 m² sa < 90 mL/min/1.73 m² jew tneħħija tal-kreatinina (CrCl - *creatinine clearance*) minn 60 mL/min sa < 90 mL/min, mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Vokanamet m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-kliwi (eGFR < 60 mL/min/1.73m² jew CrCl < 60 mL/min) minhabba s-sustanza attiva metformin (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu mill-halq

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti (ara sezzjoni 6.1);
- Ketoacidożi tad-dijabete, qabel koma tad-dijabete;
- Indeboliment moderat u qawwi tal-kliewi (pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m² CrCl < 60 mL/min), (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4);
- Kundizzjonijiet akuti li għandhom il-possibbiltà li jibdlu l-funzjoni tal-kliewi bħal: deidratazzjoni, infezzjoni qawwija, xokk (ara sezzjoni 4.4);
- Mard akut jew kroniku li jista' jikkawża nuqqas ta' provvista ta' ossiġnu lit-tessuti bħal: insuffiċjenza kardijaka jew respiratorja, infart mijokardijaku riċenti, xokk;
- Indeboliment tal-fwied, intossikazzjoni akuta bl-alkoħol, alkoħoliżmu (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

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

Aċidożi lattika

Aċidożi lattika hija kumplikazzjoni metabolika rari, iżda serja (rata għolja ta' mwiet fin-nuqqas ta' kura fil-pront), li tista' ssehh minhabba akkumulazzjoni ta' metformin. Każijiet irrappurtati ta' aċidożi lattika f'pazjenti fuq metformin sehhew b'mod primarju f'pazjenti diabetiċi b'insuffiċjenza sinifikanti tal-kliewi. L-inċidenza ta' aċidożi lattika tista' u għandha titnaqqas ukoll permezz ta' valutazzjoni ta' fatturi oħra assoċjati ta' riskju bħal dijabete mhux ikkontrollata tajjeb, ketożi, sawn fit-tul, xorb eċċessiv ta' alkoħol, indeboliment tal-fwied, u kwalunkwe kundizzjonijiet oħra assoċjati ma' nuqqas ta' provvista ta' ossiġnu.

Dijanjożi

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

Dan jista' jkun segwit minn qtugħ ta' nifs aċidotiku, uġiġh fl-addome, ipotermja u koma. Sejbiet dijanjoziċi tal-laboratorju huma pH tad-demm imnaqqs, livelli ta' lactate fil-plażma aktar minn 5 mmol/L, u zieda fl-anion gap u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate. Jekk tkun issuspettata aċidożi metabolika, il-kura bil-prodott mediċinali għandha titwaqqaf u l-pazjent għandu jiddaħhal l-isptar immedjatament (ara sezzjoni 4.9). It-tobba għandhom jiġbdu l-attenzjoni tal-pazjenti dwar ir-riskju u dwar is-sintomi ta' aċidożi lattika.

Funzjoni tal-kliewi

Minhabba li metformin jitneħħa mill-kliewi, u l-akkumulazzjoni ta' metformin tista' tippreċipita aċidożi lattika, l-eGFR jew it-tneħħija tal-kreatinina għandhom jiġu determinati qabel il-bidu tal-kura u b'mod regolari minn hemm 'il quddiem:

- tal-anqas darba fis-sena f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi
- tal-anqas minn tnejn sa erba' darbiet fis-sena f'pazjenti b'eGFR (tneħħija tal-kreatinina) fil-limitu l-baxx tan-normal u f'pazjenti anzjani

Tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi f'pazjenti anzjani hija frekwenti u mingħajr sintomi. Għandu jkun hemm kawtela speċjali f'sitwazzjonijiet fejn il-funzjoni tal-kliewi tista' tiġi indebolita; per eżempju

meta tinbeda terapija kontra l-pressjoni għolja jew terapija dijuretika u meta tinbeda kura b' medičina kontra l-infjammazzjoni li mhix steroid (NSAID - *non-steroidal anti-inflammatory drug*).

Għoti ta' sustanza ta' kuntrast bil-jodju

L-għoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast bil-jodju fi studji radjoloġiċi jistgħu jwasslu għal insuffiċjenza tal-kliewi. Dan jista' jinduci akkumulazzjoni ta' metformin li tista' żżid ir-riskju għal aċidozi lattika. Vokanamet għandu jitwaqqaf qabel, jew meta jsir it-test u ma jergax jinbeda sa 48 siegħa wara, u għandu jinbeda biss wara li l-funzjoni tal-kliewi tkun għet evalwata mill-ġdid u nstabt li hija normali (ara sezzjoni 4.5).

Kirurgija

Minhabba li Vokanamet fih metformin, it-terapija għandha titwaqqaf 48 siegħa qabel kirurgija elettiva b'anestesija ġenerali, fis-sinsla jew peridurali. It-terapija tista' tinbeda mill-ġdid mhux qabel 48 siegħa wara l-kirurgija jew wara li tinbeda mill-ġdid in-nutrizzjoni mill-halq u għandu jinbeda biss jekk jiġi stabbilit li l-funzjoni tal-kliewi hija normali.

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*) jinduci 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) deheru b'mod aktar komuni bid-doża ta' 300 mg kuljum u sehhew l-aktar frekwenti fl-ewwel tliet xhur (ara sezzjoni 4.8).

Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti fejn tnaqqis fil-pressjoni ikkawżat minn canagliflozin jista' jkun ta' riskju għalihom, bħal f'pazjenti magħrufa li għandhom mard tal-qalb, pazjenti li qegħdin 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 tġieb, u b'mod mhux frekwenti kien jehtieg twaqqif tal-kura b'canagliflozin. (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandu jingħatalhom parir biex jirrappurtaw 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 qegħdin 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-kliewi), 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.

Ketoacidozi tad-dijabete

Każijiet rari ta' ketoacidozi tad-dijabete (DKA - *diabetic ketoacidosis*), inkluż każijiet ta' theddida għall-ħajja, ġew irrappurtati fi provi kliniċi u wara t-tqeghid fis-suq 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-demem. Mhuwiex magħruf jekk huwiex aktar probabbli li DKA issehh b'dozi oghla ta' canagliflozin.

Ir-riskju ta' ketoacidożi tad-dijabete għandu jittqies f'każ ta' sintomi mhux speċifiċi bħal nawsja, rimettar, anoreksja, ugiġh 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 immedjatement jekk isehhu dawn is-sintomi, irrispettivament mill-livell tal-glukożju/juglukożju fid-demm tagħhom.

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

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

Qabel jinbada canagliflozin, għandhom jittqiesu fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu jippredisponu għal ketoacidożi.

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-gdid 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 gewx stabbiliti u canagliflozin m'għandux jintuża għat-trattament ta' pazjenti b'dijabete tat-tip 1. Dejta limitata minn provi kliniċi tissuggerixxi li DKA issehħ bi frekwenza komuni meta pazjenti b'dijabete tat-tip 1 jiġu ttrattati b'inibituri ta' SGLT2.

Livelli oġhla ta' ematokrit

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

Anzjani (età ≥ 65 sena)

Pazjenti anzjani jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' tnaqqis fil-volum, għandhom aktar mnejn li jkunu kkurati b'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 kandidjaşi vulvovaginali fin-nisa u balanite jew balanopostite fl-irġiel fi provi kliniċi b'canagliflozin (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti rġiel u nisa bi storja ta' infezzjonijiet mikotiċi tal-ġenitali kellhom aktar mnejn jiżviluppaw infezzjoni. Balanite jew balanopostite sehhet primarjament f'pazjenti rġiel mhux ċirkonċiżi. F'ċirkustanzi rari, kienet irrappurtata fimosi u xi drabi saret ċirkonċizzjoni. 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 fil-waqt li komplew kura b'Vokanamet.

Insuffiċjenza tal-qalb

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

Stimi tal-awrina fil-laboratorju

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

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

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

CANAGLIFLOZIN

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Dijuretiċi

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

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

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

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

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Effetti ta' prodotti mediċinali ohra fuq canagliflozin

Il-metabolizmu ta' canagliflozin iseħħ 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-mediċini), kien osservat tnaqqis ta' 51% u 28% fl-esponiment sistemiku (żona taħt il-kurva, AUC - *area under the curve*) għal canagliflozin u fl-oghla konċentrazzjoni (C_{max}) ta' canagliflozin. Dan it-tnaqqis fl-esponiment għal canagliflozin jista' jnaqqas l-effikaċja.

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

Hemm possibbiltà li cholestyramine jnaqqas l-esponiment għal canagliflozin. L-ghoti tad-doża ta' canagliflozin għandu jsehh mill-inqas siegħa qabel jew 4-6 sigħat wara l-ghoti 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 żieda ta' 20% fl-AUC u żieda 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.

Dabigatran

L-effett tal-ghoti flimkien ta' canagliflozin (inibitur dghajjed ta' P-gp) fuq dabigatran etexilate (sottostrat ta' P-gp) ma ġiex studjat. Minħabba li konċentrazzjonijiet ta' dabigatran jistgħu jżiedu 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' ssehh 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-mediċina/test tal-laboratorju

Assaġġ 1,5-AG

Żidiet fit-tnehhija 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 smat il-kontroll glicemiku. Għalhekk, assaġġi ta' 1,5-AG m'għandhomx jintużaw għal stima ta' kontroll glicemiku f'pazjenti fuq Vokanamet. Għal aktar dettall, jista' jkun għaqli li tikkuntattja l-manifattur speċifiku tal-assaġġ 1,5-AG.

METFORMIN

Kombinazzjonijiet mhux irrakkomanadati

Alkohol

Hemm żieda fir-riskju ta' aċidożi lattika b'intossikazzjoni akuta bl-alkohol (b'mod partikolari f'każ ta' sawm, nuqqas ta' ikel jew indeboliment tal-fwied) minħabba 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 bil-jodju

L-ghoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast bil-jodju fi studji radjologiki jistghu jwasslu ghal insufficjenza tal-kliwi li jwassal ghal akkumulazzjoni ta' metformin u riskju ta' acidozi lattika. Ghalhekk, Vokanamet ghandu jitwaqqaf qabel, jew meta jsir it-test u ma jergax jinbeda sa 48 siegha wara, u ghandu jinbeda biss wara li l-funzjoni tal-kliwi tkun giet evalwata mill-gdid u nstabat li hija normali (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti medicinali katjonici

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

Kombinazzjonijiet li jeħtieġu prekawzjonijiet għall-użu

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*) jistghu jżidu r-riskju ta' acidozi lattika assoċjata ma' metformin.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

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

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

Treddigh

Ma saru l-ebda studji bis-sustanzi kkombinati attivi ta' Vokanamet f'annimali li qed iredgħu. Mhux magħruf jekk canagliflozin u/jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika/tossikoloġika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' canagliflozin/metaboliti fil-halib, kif ukoll effetti medjati b'mod farmakoloġiku fi frieh ta' firien li qed jitreddgħu u f'firien żgħażaġħ esposti għal canagliflozin (ara sezzjoni 5.3). Metformin huwa eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħar. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Vokanamet m'għandux jintuża waqt it-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 fit 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 mizjuda mal-insulina jew ma' sustanza li tikkawza t-tnixxija tal-insulina, u ghar-riskju oghla ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum, bhal ma huwa sturdament mal-waqqaf (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'10,285 pazjent bid-dijabete tat-tip 2, inkluż 5,151 pazjent ikkurati b'canagliflozin flimkien ma' metformin. Barra dan, sar studju ta' 18-il gimgha tal-fazi 2 double-blind u kkontrollat bi placebo b'ghoti tad-doża darbtejn kuljum (canagliflozin 50 mg jew 150 mg bhala terapija mizjuda ma' metformin 500 mg) f'279 pazjent li fih 186 pazjent kienu kkurati b'canagliflozin bhala terapija mizjuda 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 mizjuda 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 stmata l-każijiet avversi rappurtati sabiex jigu identifikati reazzjonijiet avversi (ara tabella 1) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

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

Tabella 1: Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi (MedDRA) minn studji kkontrollati bi placebo^a u mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Klassi tas-sistemi u tal-organi Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
komuni ħafna	Ipoglicemija meta moghti flimkien mal-insulina jew sulphonylurea
mhux komuni	Deidratazzjoni*
rari	Ketoacidozi tad-dijabete**
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
mhux komuni	Sturdament mal-waqqaf*, Sinkope*
<i>Disturbi vaskulari</i>	
mhux komuni	Pressjoni baxxa*, Pressjoni baxxa ortostatika*

Disturbi gastrointestinali	
komuni	Stitikezza, Ghatx ^b , Dardir
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
mhux komuni	Raxx ^c , Urtikarja
Mhux magħruf	Angjoedema ^d
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
mhux komuni	Ksur fl-ghadam ^e
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarija	
komuni	Polijurja jew Pollakijurja ^f , Infezzjoni fl-apparat tal-awrina (pijelonefrite u urosepsis ġew rapportati wara t-tqeghid fis-suq)
mhux komuni	Insuffiċjenza tal-kliewi (l-aktar fil-kuntest ta' tnaqqis fil-volum)
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
komuni hafna	Kandidjasi vulvovaginali ^{**} , ^g
komuni	Balanite jew balanopostite ^{**} , ^h
Investigazzjonijiet	
komuni	Dislipidemija ⁱ , Żieda fl-ematokrit ^{**} , ^j
mhux komuni	Żieda fil-kreatinina fid-demm ^{**} , ^k , Żieda fil-urea fid-demm ^{**} , ^l , Żieda fil-potassium fid-demm ^{**} , ^m , Żieda fil-phosphate fid-demm ⁿ

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

** Ara sezzjoni 4.4.

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

^b Ghatx jinkludi t-termini ghatx, halq xott, u polidipsja.

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

^d Abbażi ta' esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq b'canagliflozin.

^e Ksur fl-ghadam kien irrappurtat f'0.7% u 0.6% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbel ma' 0.3% għall-plaċebo. Ara s-sezzjoni ksur fl-ghadam taht għal aktar informazzjoni.

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

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

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

ⁱ Żidiet perċentwali medji mil-linja bażi għal canagliflozin 100 mg u 300 mg *versus* plaċebo, rispettivament, kienu kolesteroli totali 3.4% u 5.2% *versus* 0.9%; kolesteroli HDL 9.4% u 10.3% *versus* 4.0%; kolesteroli LDL 5.7% u 9.3% *versus* 1.3%; kolesteroli mhux HDL 2.2% u 4.4% *versus* 0.7%; trigliceridi 2.4% u 0.0% *versus* 7.6%.

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

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

^l 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-plaċebo.

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

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

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum

Fl-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.

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

Biex jiġu stmati l-fatturi ta' riskju għal dawn ir-reazzjonijiet avversi, saret analiżi kollettiva akbar (N=9,439) ta' pazjenti minn tmien studji kkontrollati tal-fażi 3 li għabt fiha ż-żewġ dożi ta' canagliflozin. F'din l-analiżi kollettiva, pazjenti fuq diuretici '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 diuretici loop, l-inċidenzi kienu 3.2% fuq canagliflozin 100 mg darba kuljum u 8.8% fuq canagliflozin 300 mg darba kuljum meta mqabbla ma' 4.7% fil-grupp ta' kontroll. Għal pazjenti b'eGFR minn 30 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi jew CrCl minn 30 sa < 60 mL/min, l-inċidenzi kienu 4.8% fuq canagliflozin 100 mg darba kuljum u 8.1% fuq canagliflozin 300 mg darba kuljum meta mqabbla ma' 2.6% fil-grupp ta' kontroll. F'pazjenti ≥ 75 sena, l-inċidenzi kienu 4.9% fuq canagliflozin 100 mg darba kuljum u 8.7% fuq canagliflozin 300 mg darba kuljum meta mqabbla ma' 2.6% fil-grupp ta' kontroll (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

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

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

Il-frekwenza tal-ipoglicemija kienet baxxa (madwar 4%) fost il-gruppi tal-kura, inkluż bil-plaċebo, meta ntuża bħala monoterapija jew miżjud ma' metformin. Meta canagliflozin żdied ma' terapija 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 seħhet f'1.8%, 2.7%, u 2.5% tal-pazjenti kkurati b'canagliflozin 100 mg darba kuljum, canagliflozin 300 mg darba kuljum, u bi plaċebo, rispettivament. Meta canagliflozin żdied ma' terapija b'wiehed 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-bieċa l-kbira tar-rapporti ta' kandidjasi vulvovaginali seħhew waqt l-ewwel erba' xhur ta' kura b'canagliflozin. Fost pazjenti nisa li kienu qed jieħdu 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).

Balanite jew balanopostite kandidjali kienet irrappurata f'4.2% u 3.7% tal-pazjenti rġiel ikkurati b'canagliflozin 100 mg kuljum u canagliflozin 300 mg kuljum, rispettivament, meta mqabbla ma' 0.6% f'pazjenti rġiel ikkurati bi plaċebo. Fost pazjenti rġiel li kienu qed jieħdu canagliflozin, 0.9% kellhom aktar minn infezzjoni waħda. B'kollox, 0.5% tal-pazjenti rġiel waqqfu canagliflozin

minhabba balanite jew balanopostite kandidjali. F'kazijiet rari, giet irrappurtata fimosi u xi drabi saret ċirkonċijoni (ara sezzjoni 4.4).

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina

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

Ksur fl-għadam

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (età ≥ 65 sena)

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

Metformin

Tabella 2 tippreżenta reazzjonijiet avversi skont SOC u skont il-kategorija ta' frekwenza rrappurtata 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 2: Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi ta' metformin identifikata minn dejta minn provi kliniċi u minn meta l-prodott tqiegħed fis-suq

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

^a Kura fit-tul b'metformin giet assoċjata ma' tnaqqis fl-assorbiment tal-vitamina B₁₂, li b'mod rari hafna jista' jwassal għal defiċjenza sinifikanti b'mod kliniku ta' vitamina B₁₂ (eż., anemija megaloblastika).

^b Sintomi gastrointestinali bħal nawsja, rimettar, dijarea, uġigh fl-addome u telf t'aptit isehhu b'mod aktar frekwenti waqt il-bidu tal-kura u fil-biċċa l-kbira tal-kazijiet 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-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali** imnizzla 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 dehritx ipoglicemija b'doži ta' metformin hydrochloride sa 85 g; għalkemm, seħħet aċidozi lattika f'ċirkustanzi bħal dawn. Doża eċċessiva għolja ta' metformin jew riskji kommittanti jistgħu jwasslu għal aċidozi lattika. Aċidozi lattika hija emerġenza medika u għandha tiġi kkurata fi sptar. L-aktar metodu effettiv biex tneħhi *lactate* u metformin huwa l-emodijalisi.

Terapija

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Vokanamet jikkombina żewġ prodotti mediċinali li jittiehdu mill-halq li jbxaxxu 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 oġhla ta' assorbiment mill-ġdid tal-glukożju mill-kliwi li jista' jikkontribwixxi għal livelli oġhla b'mod persistenti tal-koncentrazzjonijiet tal-glukożju fid-demm. Canagliflozin huwa inibitur ta' SGLT2 attiv meta mogħti mill-halq. Billi jinibixxi SGLT2, canagliflozin inaqqas l-assorbiment mill-ġdid tal-glukożju iffiltrat u jbxaxxi l-punt li fih il-kliwi jirreaġixxu għall-glukożju (RT_G - renal threshold for glucose) u b'hekk iżid l-UGE u jnaqqas il-koncentrazzjonijiet 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

ghal tnaqqis fil-pressure sistolika tad-demmi; iż-żieda fil-UGF twassal għal telf ta' kaloriġi u għalhekk tnaqqis fl-piż tal-giżem, kif intwera f' studji ta' pazjenti b'diġabete tat-tip 2.

L-azzjoni ta' canagliflozin li żżid il-UGF 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 mhallta f' studji kliniċi b'canagliflozin.

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

METFORMIN

Metformin huwa biguanide b'effetti kontra l-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 jipproduċi 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-gdid u l-użu tal-glukożju periferali
- u billi jdewwem l-assorbiment tal-glukożju mill-imsaren.

Metformin jistimula 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-xahmijiet fid-demmi. Dan intwera b'dożi terapewtiċi f' studji kliniċi ikkontrollati li damu sejrin għal żmien medju jew għal żmien twil: metformin innaqqas il-livelli tal-kolesterol totali, tal-LDL-C, u tat-trigliċeridi.

Effetti farmakodinamiċi ta' canagliflozin

Wara dożi waħdiet u hafna dożi ta' canagliflozin mill-halq lill-pazjenti b'diġabete tat-tip 2, kienu osservati tnaqqis fl-RT_G li jiddependi mid-doża u zidiet fil-UGF. 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'diġabete 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-UGF f'individwi b'diġabete 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-UGF osservat ifisser telf ta' 308 kkal/jum sa 476 kkal/jum. It-tnaqqis fl-RT_G u ż-żieda fil-UGF nżammu fuq perjodu ta' 26 ġimgha ta' għoti tad-dożi f'pazjenti b'diġabete tat-tip 2. Dehru żidiet moderati (generalment < 400 mL sa 500 mL) fil-volum ta' kuljum tal-awrina li naqsu fuq perjodu ta' diversi jiem ta' għoti tad-dożi. It-tnehhija 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.

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

CANAGLIFLOZIN

Total ta' 10,285 pazjent b'dijabete tat-tip 2 pparteċipaw f'disja 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-razz tal-pazjenti li rċevew canagliflozin kienet 72% Bojod, 16% Asjatiċi, 4% Suwed, u 8% gruppi oħra. Sittax fil-mija (16%) tal-pazjenti kienu ta' dixxendenza Spanjola. Madwar 58% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-pazjenti kellhom età globali medja ta' 59.6 sena (medda minn 21 sena sa 96 sena), bi 3,082 pazjent li kellhom ≥ 65 sena u 510 pazjenti li kellhom ≥ 75 sena. Tmienja u hamsin fil-mija (58%) tal-pazjenti kellhom inidiċi tal-massa tal-ġisem (BMI - *body mass index*) ta' ≥ 30 kg/m².

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 3). 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.

Tabella 3: Riżultati ta' effikaċja minn studji kliniċi kkontrollati bi placebo^a

Terapija doppja ma' metformin (26 ġimgha)			
	Canagliflozin + metformin		Plaċebo + metformin (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA _{1c} (%)			
Linja baži (medja)	7.94	7.95	7.96
Bidla mil-linja baži (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 baži (medja) f'kg	88.7	85.4	86.7
% ta' bidla mil-linja baži (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 bażi (medja) f'kg	93.5	93.5	90.8
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-2.1	-2.6	-0.7
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-1.4 ^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 bażi (medja)	8.33	8.27	8.20
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-0.63	-0.72	0.01
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.65 ^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 bażi (medja) f'kg	96.9	96.7	97.7
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-1.8	-2.3	0.1
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (97.5% CI)	-1.9 ^b (-2.2; -1.5)	-2.4 ^b (-2.8; -2.0)	N/A ^c

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

^b p<0.001 meta mqabbel ma' plaċebo.

^c Ma jghoddx f'dan il-każ.

^d Canagliflozin bhala terapija miżjuda mal-insulina (ma' prodotti mediċinali ohra li jbaxxu l-glukożju jew minghajrhom).

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

Studju assenjat wera li l-ghoti ta' dozi ta' canagliflozin 50 mg u 150 mg darbtejn kuljum bhala terapija doppja flimkien ma' metformin ipproduċa riżultati sinifikanti b'mod kliniku u statistiku meta mqabbel mal-plaċebo 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 4.

Tabella 4: Riżultati ta' effikaċja minn studju kliniku kkontrollat bi plaċebo 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-placebo (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 gie mqabbel ma' glimepiride bhala terapija doppja ma' metformin u mqabbel ma' sitagliptin bhala terapija tripla ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas (tabella 5). Canagliflozin 100 mg darba kuljum bhala terapija doppja ma' metformin ipproduċa tnaqqis jixxiebah fl-HbA_{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 wiehed 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 wiehed 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-pessjoni sistolika meta mqabbla kemm ma' glimepiride kif ukoll ma' sitagliptin.

Tabella 5: 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 bażi (medja) f'kg	87.6	89.6
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-2.5	0.3
Differenza minn sitagliptin (medja aġġustata) (95% CI)	-2.8 ^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 jghoddx f'dan il-każ.

^d p<0.001.

Popolazzjonijiet speċjali

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

Pazjenti akbar fl-età

Total ta' 714-il pazjent li kellhom ≥ 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 glicemiku 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).

Glukożju fil-plażma waqt is-sawm

F'erba' studji kkontrollati bi placebo, kura b'canagliflozin b'hala monoterapija jew terapija miżjuda ma' prodott wiehed jew żewġ prodotti mediċinali li jbaxxu l-glukożju mogħtija mill-halq 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 b'hala monoterapija jew terapija miżjuda ma' prodott wiehed jew żewġ prodotti mediċinali li jbaxxu l-glukożju mogħtija mill-halq, meta mqabbel ma' placebo, naqqas il-glukożju wara l-ikel (PPG - *postprandial glukożju*) mill-linja bażi b' -1.5 mmol/L sa -2.7 mmol/L għal canagliflozin 100 mg darba kuljum u -2.1 mmol/L sa -3.5 mmol/L għal 300 mg darba kuljum, rispettivament, minhabba tnaqqis fil-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 b'hala monoterapija u b'hala terapija miżjuda doppja jew tripla ma' metformin wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fil-perċentwal ta' piż tal-ġisem fis-26 ġimgħa meta mqabbel ma' placebo. F'zewġ studji ta' 52 ġimgħa kkontrollati b'mod attiv li qabblu canagliflozin ma' glimepiride u sitagliptin, tnaqqis medju miżmum u statistikament sinifikanti fil-perċentwal tal-piż tal-ġisem għal canagliflozin b'hala 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'zewġ 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 minhabba telf

ta' massa tax-xaham b'ammonti jixxiebh u ta' telf ta' xaham tal-vixxi u minn taht il-gilda 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.

Sigurtà kardjovaskulari

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

Pressjoni

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

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

Sottostudju ta' pazjenti b'HbA_{1c} > 10% sa ≤ 12% fil-linja bazi, b'canagliflozin b'hala monoterapija, wassal għal tnaqqis f'HbA_{1c} (mhux aġġustat bi placebo) ta' -2.13% u -2.56% mil-linja bazi għal canagliflozin 100 mg u 300 mg darba kuljum, rispettivament.

METFORMIN

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

- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kwalunkwe kumplikazzjoni marbuta mad-dijabete fil-grupp ta' metformin (29.8 każ/1,000 sena ta' pazjent) *versus* id-dieta waħedha (43.3 każ/1,000 sena ta' pazjent), $p=0.0023$, u *versus* il-gruppi kkombinati ta' monoterapija b'sulphonylurea u insulina (40.1 każ/1,000 sena ta' pazjent), $p=0.0034$
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kwalunkwe mortalità marbuta mad-dijabete: metformin 7.5 każ/1,000 sena ta' pazjent, dieta waħedha 12.7 każ/1,000 sena ta' pazjent, $p=0.017$
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' mortalità totali: metformin 13.5 każ/1,000 sena ta' pazjent *versus* dieta waħedha 20.6 każ/1,000 sena ta' pazjent, ($p=0.011$), u *versus* il-gruppi kkombinati ta' monoterapija b'sulphonylurea u insulina 18.9 każ/1,000 sena ta' pazjent ($p=0.021$)
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' infart mijokardijaku: metformin 11-il każ/1,000 sena ta' pazjent, dieta waħedha 18-il każ/1,000 sena ta' pazjent, ($p=0.01$).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati 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 Taghrif farmakokinetiku

VOKANAMET

Studji ta' bijoekwivalenza f'individwi f'sahhithom urew li l-pilloli kombinati ta' Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg, u 150 mg/1000 mg huma bijoekwivalenti ghal ghoti ta' dozi li jaqblu maghhom ta' canagliflozin flimkien ma' metformin bhala pilloli individwali.

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

CANAGLIFLOZIN

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

Assorbiment

Il-bijodisponibilità medja assoluta ta' canagliflozin mill-ħalq hija madwar 65%. L-ghoti ta' canagliflozin flimkien ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham 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'sahhithom kienet 119-il 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-kliewi jew tal-fwied.

Bijottransformazzjoni

O-glukuronidazzjoni hija r-rotta prinċipali ta' tneħħija metabolika ghal 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 oghla minn dawġ 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-halq lil individwi f'saħħithom, 41.5%, 7.0%, u 3.2% tad-doża radjuattiva mogħtija ġew irkuprati fl-ippurġar bħala canagliflozin, metabolit idroksilat, u metabolit O-glukuronajd, rispettivament. Ftut li xejn kien hemm ċirkulazzjoni enteroepatika ta' canagliflozin.

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

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

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-kliewi, rispettivament, iżda mhux fl-individwi li kienu fuq l-emo-dijalizi. Meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom, l-AUC ta' canagliflozin fil-plażma żdied b'madwar 17%, 63%, u 50% f'individwi b'indeboliment hafif, moderat u qawwi tal-kliewi, rispettivament, iżda kien jixxiebah f'individwi b'ESRD u individwi f'saħħithom.

Canagliflozin ftut li xejn jitneħħa bid-dijalizi tad-demm.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied, il-medja ġeometrika tal-proporzjonijiet għas- $C_{\max}$ u l-AUC $_{\infty}$ ta' canagliflozin kienet 107% u 110%, rispettivament, f'individwi b'Child-Pugh tal-klassi A (indeboliment hafif tal-fwied) u 96% u 111%, rispettivament, f'individwi b'indeboliment tal-fwied Child-Pugh tal-klassi B (moderat) wara għoti ta' doża waħda ta' 300 mg ta' canagliflozin.

Dawn id-differenzi mhumieq meqjusa li għandhom sinifikat kliniku.

Anzjani (età $\geq$ 65 sena)

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

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sarux studji biex jikkaratterizzaw il-farmakokinetika ta' canagliflozin f'pazjenti tfal.

Popolazzjoniet speċjali oħra

Farmakoġenetika

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

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

METFORMIN

Assorbiment

Wara doża mill-halq ta' pillola ta' metformin hydrochloride, is- C_{max} jintlaħaq wara madwar 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. Wiehed 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 provi kliniċi kkontrollati, is- C_{max} ma qabizx il-5 µg/mL, anke bl-ogħla doži.

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

Distribuzzjoni

L-irbit mal-proteini tal-plażma huwa insinifikanti. Metformin jidhol fl-eritrociti. L-ogħla livell fid-demm huwa aktar baxx mill-ogħla livell fil-plażma u jidher bejn wiehed u ieħor fl-istess hin. Iċ-ċelluli homor 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-kliewi hija > 400 mL/min, li tindika li metformin hydrochloride jitneħħa permezz ta' filtrazzjoni mill-glomeruli u sekrezzjoni mit-tubuli. Wara doża mill-halq, il-half-life terminali ta' tneħħija li tidher hija madwar 6.5 sigħat.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Canagliflozin

Taghrif 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-doži 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' gestazzjoni sa jum 20 ta' treddigh wassal għal tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-frieh irġiel u nisa b' doži > 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 1 sa jum 90 wara t-twelid ma weriex zieda fis-sensittività meta tqabbel mal-effetti osservati fil-firien adulti. Madankollu, ġiet innutata dilatazzjoni tal-pelvi tal-kilwa f' Livell fejn ma jiġi Osservat l-Ebda Effett (NOEL - *No Observed Effect Level*) b' esponimenti ta' 2.4 drabi aktar u 0.6 drabi aktar mill-esponimenti kliniċi b' doži 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 jistghu 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 ġimġhat.

Canagliflozin ma ziedx l-inċidenza ta' tumuri fi ġrieden irġiel u nisa fi studju ta' sentejn b' doži ta' 10, 30, u 100 mg/kg. L-oghla doża ta' 100 mg/kg ipprovdiet doża sa 14-il darba aktar mid-doża klinika ta' 300 mg abbaži ta' esponiment bl-AUC. Canagliflozin zied l-inċidenza ta' tumuri taċ-ċellula ta' Leydig tat-testikoli f' firien irġiel bid-doži 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 abbaži ta' esponiment bl-AUC. Id-doži oghla ta' canagliflozin (100 mg/kg) f' firien irġiel u nisa ziedu l-inċidenza ta' feokromoċitomi u tumuri tat-tubuli tal-kliewi. Abbaži 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' doži ta' canagliflozin sa darbtejn aktar mill-oghla doża klinika rrakkomandata. It-tumuri taċ-ċellula ta' Leydig huma assoċjati ma' zieda fl-ormon *luteinizing* (LH - *luteinizing hormone*), li huwa mekkanizmu magħruf ta' formazzjoni ta' tumuri taċ-ċellula ta' Leydig fil-firien. Fi studju kliniku ta' 12-il ġimġha LH mhux stimulat ma żdiedx f' pazjenti rġiel ikkurati b' canagliflozin.

Metformin

Taghrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži 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 wiehed 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'dozi ta' 300/2000 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

50 mg/850 mg:

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

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

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

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

Daqsijiet tal-pakkett:

1 x 20 pillola miksija b'rita
1 x 60 pillola miksija b'rita
180 (3 x 60) pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

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

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

EU/1/14/918/001 (20 pillola)
EU/1/14/918/002 (60 pillola)
EU/1/14/918/003 (180 pillola)

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 t'April 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vokanamet 50 mg/1000 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Għal-lista ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

Għal pazjenti li mhumx ikkontrollati b'mod xieraq bl-ogħla doża ttoleata ta' metformin

Għal pazjenti li mhumx ikkontrollati b'mod xieraq b'metformin, id-doża tal-bidu rrakkomandata ta' Vokanamet għandha ttiprovdi 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' tizdied 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 jinbada bl-istess doża totali ta' kuljum ta' canagliflozin u metformin li tkun diġà qed tittehd 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 tizdied 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 jinbada 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-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (≥ 65 sena)

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 tizdied 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).

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Għal pazjenti b'rata stmata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (eGFR - *estimated glomerular filtration rate*) minn 60 mL/min/1.73 m² sa < 90 mL/min/1.73 m² jew tneħħija tal-kreatinina (CrCl - *creatinine clearance*) minn 60 mL/min sa < 90 mL/min, mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Vokanamet m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-kliwi (eGFR < 60 mL/min/1.73m² jew CrCl < 60 mL/min) minhabba s-sustanza attiva metformin (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu mill-halq

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti (ara sezzjoni 6.1);
- Ketoacidożi tad-dijabete, qabel koma tad-dijabete;
- Indeboliment moderat u qawwi tal-kliewi (pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m² CrCl < 60 mL/min), (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4);
- Kundizzjonijiet akuti li għandhom il-possibbiltà li jibdlu l-funzjoni tal-kliewi bħal: deidratazzjoni, infezzjoni qawwija, xokk (ara sezzjoni 4.4);
- Mard akut jew kroniku li jista' jikkawża nuqqas ta' provvista ta' ossiġnu lit-tessuti bħal: insuffiċjenza kardijaka jew respiratorja, infart mijokardijaku riċenti, xokk;
- Indeboliment tal-fwied, intossikazzjoni akuta bl-alkoħol, alkoħoliżmu (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Ġenerali

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

Aċidożi lattika

Aċidożi lattika hija kumplikazzjoni metabolika rari, iżda serja (rata għolja ta' mwiet fin-nuqqas ta' kura fil-pront), li tista' ssehh minhabba akkumulazzjoni ta' metformin. Każijiet irrappurtati ta' aċidożi lattika f'pazjenti fuq metformin sehhew b'mod primarju f'pazjenti diabetiċi b'insuffiċjenza sinifikanti tal-kliewi. L-inċidenza ta' aċidożi lattika tista' u għandha titnaqqas ukoll permezz ta' valutazzjoni ta' fatturi oħra assoċjati ta' riskju bħal dijabete mhux ikkontrollata tajjeb, ketożi, sawn fit-tul, xorb eċċessiv ta' alkoħol, indeboliment tal-fwied, u kwalunkwe kundizzjonijiet oħra assoċjati ma' nuqqas ta' provvista ta' ossiġnu.

Dijanjożi

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

Dan jista' jkun segwit minn qtugħ ta' nifs aċidotiku, uġiġh fl-addome, ipotermja u koma. Sejbiet dijanjożi tal-laboratorju huma pH tad-demm imnaqqs, livelli ta' lactate fil-plażma aktar minn 5 mmol/L, u zieda fl-anion gap u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate. Jekk tkun issuspettata aċidożi metabolika, il-kura bil-prodott mediċinali għandha titwaqqaf u l-pazjent għandu jiddaħhal l-isptar immedjatament (ara sezzjoni 4.9). It-tobba għandhom jiġbdu l-attenzjoni tal-pazjenti dwar ir-riskju u dwar is-sintomi ta' aċidożi lattika.

Funzjoni tal-kliewi

Minhabba li metformin jitneħħa mill-kliewi, u l-akkumulazzjoni ta' metformin tista' tippreċipita aċidożi lattika, l-eGFR jew it-tneħħija tal-kreatinina għandhom jiġu determinati qabel il-bidu tal-kura u b'mod regolari minn hemm 'il quddiem:

- tal-anqas darba fis-sena f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi
- tal-anqas minn tnejn sa erba' darbiet fis-sena f'pazjenti b'eGFR (tneħħija tal-kreatinina) fil-limitu l-baxx tan-normal u f'pazjenti anzjani

Tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi f'pazjenti anzjani hija frekwenti u mingħajr sintomi. Għandu jkun hemm kawtela speċjali f'sitwazzjonijiet fejn il-funzjoni tal-kliewi tista' tiġi indebolita; per eżempju

meta tinbeda terapija kontra l-pressjoni għolja jew terapija dijuretika u meta tinbeda kura b' medičina kontra l-infjammazzjoni li mhix steroid (NSAID - *non-steroidal anti-inflammatory drug*).

Għoti ta' sustanza ta' kuntrast bil-jodju

L-għoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast bil-jodju fi studji radjoloġiċi jistgħu jwasslu għal insuffiċjenza tal-kliewi. Dan jista' jinduċi akkumulazzjoni ta' metformin li tista' żżid ir-riskju għal aċidożi lattika. Vokanamet għandu jitwaqqaf qabel, jew meta jsir it-test u ma jergax jinbeda sa 48 siegħa wara, u għandu jinbeda biss wara li l-funzjoni tal-kliewi tkun għet evalwata mill-ġdid u nstabt li hija normali (ara sezzjoni 4.5).

Kirurgija

Minhabba li Vokanamet fih metformin, it-terapija għandha titwaqqaf 48 siegħa qabel kirurgija elettiva b'anestesija ġenerali, fis-sinsla jew peridurali. It-terapija tista' tinbeda mill-ġdid mhux qabel 48 siegħa wara l-kirurgija jew wara li tinbeda mill-ġdid in-nutrizzjoni mill-halq u għandu jinbeda biss jekk jiġi stabbilit li l-funzjoni tal-kliewi hija normali.

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

Minhabba l-mod kif jahdem, canagliflozin, billi jżid it-tnehhija tal-glukożju fl-awrina (*UGE - urinary glucose excretion*) jinduċi diuresi 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) deheru b'mod aktar komuni bid-doża ta' 300 mg kuljum u sehhew l-aktar frekwenti fl-ewwel tliet xhur (ara sezzjoni 4.8).

Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti fejn tnaqqis fil-pressjoni ikkawżat minn canagliflozin jista' jkun ta' riskju għalihom, bħal f'pazjenti magħrufa li għandhom mard tal-qalb, pazjenti li qegħdin 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 tjiieb, u b'mod mhux frekwenti kien jehtieg twaqqif tal-kura b'canagliflozin. (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandu jingħatalhom parir biex jirrappurtaw 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 qegħdin 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-kliewi), 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, ġew irrappurtati fi provi kliniċi u wara t-tqeghid fis-suq 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 issehh b'dożi oghla ta' canagliflozin.

Ir-riskju ta' ketoacidożi tad-dijabete għandu jitqies f'każ ta' sintomi mhux speċifiċi bħal nawsja, rimettar, anoreksja, ugiġh 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 immedjatement jekk isehhu dawn is-sintomi, irrispettivament mill-livell tal-glukożju/juglukożju fid-demm tagħhom.

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

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

Qabel jinbada canagliflozin, għandhom jitqiesu fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu jippredisponu għal ketoacidożi.

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-gdid 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 gewx stabbiliti u canagliflozin m'għandux jintuża għat-trattament ta' pazjenti b'dijabete tat-tip 1. Dejta limitata minn provi kliniċi tissuggerixxi li DKA issehh bi frekwenza komuni meta pazjenti b'dijabete tat-tip 1 jiġu ttrattati b'inibituri ta' SGLT2.

Livelli oġhla ta' ematokrit

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

Anzjani (età ≥ 65 sena)

Pazjenti anzjani jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' tnaqqis fil-volum, għandhom aktar mnejn li jkunu kkurati b'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 kandidjaşi vulvovaginali fin-nisa u balanite jew balanopostite fl-irġiel fi provi kliniċi b'canagliflozin (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti rġiel u nisa bi storja ta' infezzjonijiet mikotiċi tal-ġenitali kellhom aktar mnejn jiżviluppaw infezzjoni. Balanite jew balanopostite sehhet primarjament f'pazjenti rġiel mhux ċirkonċiżi. F'ċirkustanzi rari, kienet irrappurtata fimosi u xi drabi saret ċirkonċizzjoni. 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 fil-waqt li komplew kura b'Vokanamet.

Insuffiċjenza tal-qalb

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

Stimi tal-awrina fil-laboratorju

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

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

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

CANAGLIFLOZIN

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Dijuretiċi

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

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

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

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

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Effetti ta' prodotti mediċinali ohra fuq canagliflozin

Il-metabolizmu ta' canagliflozin iseħħ 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-mediċini), kien osservat tnaqqis ta' 51% u 28% fl-esponiment sistemiku (żona taħt il-kurva, AUC - *area under the curve*) għal canagliflozin u fl-oghla konċentrazzjoni (C_{max}) ta' canagliflozin. Dan it-tnaqqis fl-esponiment għal canagliflozin jista' jnaqqas l-effikaċja.

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

Hemm possibbiltà li cholestyramine jnaqqas l-esponiment għal canagliflozin. L-ghoti tad-doża ta' canagliflozin għandu jsehh mill-inqas siegħa qabel jew 4-6 sigħat wara l-ghoti 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 wahda ta' digoxin 0.5 mg segwita minn 0.25 mg kuljum għal 6 ijiem wasslet għal żieda ta' 20% fl-AUC u żieda 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 jiehdu digoxin jew glikoċidi oħrajn tal-qalb (eż., digitoxin) għandhom jiġu mmonitorjati b'mod xieraq.

Dabigatran

L-effett tal-ghoti flimkien ta' canagliflozin (inibitur dghajjed ta' P-gp) fuq dabigatran etexilate (sottostrat ta' P-gp) ma ġiex studjat. Minħabba li konċentrazzjonijiet ta' dabigatran jistgħu jiżiedu 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 wahda 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 mhumieq meqjusa rilevanti b'mod kliniku.

Ma tistax tiġi eskluża inibizzjoni ta' BCRP b'canagliflozin fil-livell tal-intestini u għalhekk tista' ssehh 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-mediċina/test tal-laboratorju

Assaġġ 1,5-AG

Żidiet fit-tnehhija 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 smat il-kontroll glicemiku. Għalhekk, assaġġi ta' 1,5-AG m'għandhomx jintużaw għal stima ta' kontroll glicemiku f'pazjenti fuq Vokanamet. Għal aktar dettall, jista' jkun għaqli li tikkuntattja l-manifattur speċifiku tal-assaġġ 1,5-AG.

METFORMIN

Kombinazzjonijiet mhux irrakkomanadati

Alkohol

Hemm żieda fir-riskju ta' aċidożi lattika b'intossikazzjoni akuta bl-alkohol (b'mod partikolari f'każ ta' sawm, nuqqas ta' ikel jew indeboliment tal-fwied) minħabba 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 bil-jodju

L-ghoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast bil-jodju fi studji radjologiki jistghu jwasslu ghal insufficjenza tal-kliwi li jwassal ghal akkumulazzjoni ta' metformin u riskju ta' acidozi lattika. Ghalhekk, Vokanamet ghandu jitwaqqaf qabel, jew meta jsir it-test u ma jergax jinbeda sa 48 siegha wara, u ghandu jinbeda biss wara li l-funzjoni tal-kliwi tkun giet evalwata mill-gdid u nstabet li hija normali (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti medicinali katjonici

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

Kombinazzjonijiet li jeħtieġu prekawzjonijiet għall-użu

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*) jistghu jżidu r-riskju ta' acidozi lattika assoċjata ma' metformin.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

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

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

Treddigh

Ma saru l-ebda studji bis-sustanzi kkombinati attivi ta' Vokanamet f'annimali li qed iredgħu. Mhux magħruf jekk canagliflozin u/jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika/tossikoloġika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' canagliflozin/metaboliti fil-halib, kif ukoll effetti medjati b'mod farmakoloġiku fi frieh ta' firien li qed jitreddgħu u f'firien żgħażaġħ esposti għal canagliflozin (ara sezzjoni 5.3). Metformin huwa eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħar. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Vokanamet m'għandux jintuża waqt it-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 fit 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 mizjuda mal-insulina jew ma' sustanza li tikkawza t-tnixxija tal-insulina, u ghar-riskju oghla ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum, bhal ma huwa sturdament mal-waqqaf (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'10,285 pazjent bid-dijabete tat-tip 2, inkluż 5,151 pazjent ikkurati b'canagliflozin flimkien ma' metformin. Barra dan, sar studju ta' 18-il gimgha tal-fazi 2 double-blind u kkontrollat bi placebo b'ghoti tad-doża darbtejn kuljum (canagliflozin 50 mg jew 150 mg bhala terapija mizjuda ma' metformin 500 mg) f'279 pazjent li fih 186 pazjent kienu kkurati b'canagliflozin bhala terapija mizjuda 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 mizjuda 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 stmata l-każijiet avversi rappurtati sabiex jigu identifikati reazzjonijiet avversi (ara tabella 1) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

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

Tabella 1: Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi (MedDRA) minn studji kkontrollati bi placebo^a u mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Klassi tas-sistemi u tal-organi Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
komuni ħafna	Ipoglicemija meta moghti flimkien mal-insulina jew sulphonylurea
mhux komuni	Deidratazzjoni*
rari	Ketoacidozi tad-dijabete**
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
mhux komuni	Sturdament mal-waqqaf*, Sinkope*
<i>Disturbi vaskulari</i>	
mhux komuni	Pressjoni baxxa*, Pressjoni baxxa ortostatika*

<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	
komuni	Stitikezza, Ghatx ^b , Dardir
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	
mhux komuni	Raxx ^c , Urtikarja
Mhux magħruf	Angjoedema ^d
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
mhux komuni	Ksur fl-ghadam ^e
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>	
komuni	Polijurja jew Pollakijurja ^f , Infezzjoni fl-apparat tal-awrina (pijelonefrite u urosepsis ġew rapportati wara t-tqeghid fis-suq)
mhux komuni	Insuffiċjenza tal-kliewi (l-aktar fil-kuntest ta' tnaqqis fil-volum)
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	
komuni ħafna	Kandidjasi vulvovaginali ^{**} , ^g
komuni	Balanite jew balanopostite ^{**} , ^h
<i>Investigazzjonijiet</i>	
komuni	Dislipidemija ⁱ , Żieda fl-ematokrit ^{**} , ^j
mhux komuni	Żieda fil-kreatinina fid-demmm ^{**} , ^k , Żieda fil-urea fid-demmm ^{**} , ^l , Żieda fil-potassium fid-demmm ^{**} , ^m , Żieda fil-phosphate fid-demmm ⁿ

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

** Ara sezzjoni 4.4.

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

^b Ghatx jinkludi t-termini ghatx, halq xott, u polidipsja.

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

^d Abbażi ta' esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq b' canagliflozin.

^e Ksur fl-ghadam kien irrappurtat f' 0.7% u 0.6% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbel ma' 0.3% għall-plaċebo. Ara s-sezzjoni ksur fl-ghadam taht għal aktar informazzjoni.

^f Polijurja jew pollakijurja jinkludu t-termini polijurja, pollakijurja, urgenza biex wiehed jagħmel l-awrina, nokturja, u zieda fl-ammont tal-awrina.

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

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

ⁱ Żidiet perċentwali medji mil-linja bazi għal canagliflozin 100 mg u 300 mg *versus* plaċebo, rispettivament, kienu kolesteroli totali 3.4% u 5.2% *versus* 0.9%; kolesteroli HDL 9.4% u 10.3% *versus* 4.0%; kolesteroli LDL 5.7% u 9.3% *versus* 1.3%; kolesteroli mhux HDL 2.2% u 4.4% *versus* 0.7%; trigliceridi 2.4% u 0.0% *versus* 7.6%.

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

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

^l Bidliet perċentwali medji mil-linja bazi tan-nitroġenu mill-urea fid-demmm kienu 17.1% u 18.0% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 2.7% għall-plaċebo.

^m Bidliet perċentwali medji mil-linja bazi fil-potassium fid-demmm kienu 0.5% u 1.0% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 0.6% għall-plaċebo.

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

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum

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

baxxa ortostatika, pressjoni baxxa, deitrazzjoni, u sinkope) kienet 1.2% għal canagliflozin 100 mg darba kuljum, 1.3% għal canagliflozin 300 mg darba kuljum, u 1.1% għall-placebo. L-inċidenza bil-kura ta' canagliflozin fiż-żewġ studji kkontrollati b'mod attiv kienet tixbah lil dik bil-mediċini li tqabblu miegħu.

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

Biex jiġu stmati l-fatturi ta' riskju għal dawn ir-reazzjonijiet avversi, saret analiżi kollettiva akbar (N=9,439) ta' pazjenti minn tmien studji kkontrollati tal-fażi 3 li ġabret 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, l-inċidenzi kienu 3.2% fuq canagliflozin 100 mg darba kuljum u 8.8% fuq canagliflozin 300 mg darba kuljum meta mqabbla ma' 4.7% fil-grupp ta' kontroll. Għal pazjenti b'eGFR minn 30 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi jew CrCl minn 30 sa < 60 mL/min, l-inċidenzi kienu 4.8% fuq canagliflozin 100 mg darba kuljum u 8.1% fuq canagliflozin 300 mg darba kuljum meta mqabbla ma' 2.6% fil-grupp ta' kontroll. F'pazjenti ≥ 75 sena, l-inċidenzi kienu 4.9% fuq canagliflozin 100 mg darba kuljum u 8.7% fuq canagliflozin 300 mg darba kuljum meta mqabbla ma' 2.6% fil-grupp ta' kontroll (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

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

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

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

Infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali

Kandidjasi vulvovaginali (inkluż vulvovaginite u infezzjoni vulvovaginali mikotika) kienet irrappurtata f'10.4% u 11.4% tal-pazjenti nisa kkurati b'canagliflozin 100 mg darba kuljum u canagliflozin 300 mg darba kuljum, rispettivament, meta mqabbla ma' 3.2% f'pazjenti nisa kkurati bi placebo. Il-biċċa l-kbira tar-rapporti ta' kandidjasi vulvovaginali seħhew waqt l-ewwel erba' xhur ta' kura b'canagliflozin. Fost pazjenti nisa li kienu qed jieħdu 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).

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

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina kienu rrappurtati b'mod aktar frekwenti għal canagliflozin 100 mg u 300 mg darba kuljum (5.9% versus 4.3%, rispettivament) meta mqabbla ma' 4.0% bi placebo. Il-

biċċa l-kbira tal-infezzjonijiet kienu ħfief sa moderati bl-ebda zieda fl-okkorrenza ta' reazzjonijiet avversi serji. L-individwi rrispondew għal kura standard filwaqt li komplew bil-kura b'canagliflozin.

Ksur fl-ghadam

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (età ≥ 65 sena)

F'analizi kollettiva ta' tmien studji kkontrollati bi placebo u b'mod attiv, il-profil ta' sigurtà f'pazjenti anzjani kien generalment 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'inċidenzi ta' 4.9%, 8.7%, u 2.6% meta kienu fuq canagliflozin 100 mg darba kuljum, canagliflozin 300 mg darba kuljum, u fil-grupp ta' kontroll, rispettivament. Kien irrappurtat tnaqqis fl-eGFR (-3.6% u -5.2%) b'canagliflozin 100 mg u canagliflozin 300 mg, rispettivament, meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll (-3.0%) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Metformin

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

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

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

^a Kura fit-tul b'metformin giet assoċjata ma' tnaqqis fl-assorbiment tal-vitamina B₁₂, li b'mod rari hafna jista' jwassal għal defiċjenza sinifikanti b'mod kliniku ta' vitamina B₁₂ (eż., anemija megaloblastika).

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi ssuspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Canagliflozin

Doži wahdiet 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 generalment 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 kommittanti 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.

Terapija

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 mhuwex mistenni li jintneħha permezz ta' dijalisi mill-peritoneu.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jintużaw fid-dijabete, kombinazzjonijiet ta' mediċini mill-ħalq li jbaxxu z-zokkor fid-demm. 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, mahruġ 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-demm. 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 tfigħi ukoll dijuresi osmotika, bl-effett dijuretiku li jwassal għal tnaqqis fil-pressjoni sistolika tad-demm; iż-żieda fil-UGE twassal għal telf ta' kaloriġi 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 mhallta fi studji kliniċi b'canagliflozin.

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

METFORMIN

Metformin huwa biguanide b'effetti kontra l-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 jistimula 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-halq lill-pazjenti b'dijabete tat-tip 2, kienu osservati tnaqqis fl-RT_G li jiddependi mid-doża u żidiet 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-tnehhija 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.

Effikaċja klinika u sigurtà

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-bijoekwivalenza ta' Vokanamet għal canagliflozin u metformin mogħtija flimkien bħala pilloli individwali intweriet f'individwi f'saħħithom.

CANAGLIFLOZIN

Total ta' 10,285 pazjent b'dijabete tat-tip 2 pparteċipaw f'dis'a 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-razz tal-pazjenti li rċewew canagliflozin kienet 72% Bojod, 16% Asjatiċi, 4% Suwed, u 8% gruppi oħra. Sittax fil-mija (16%) tal-pazjenti kienu ta' dixxendenza Spanjola. Madwar 58% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-pazjenti kellhom età globali medja ta' 59.6 sena (medda minn 21 sena sa 96 sena), bi 3,082 pazjent li kellhom ≥ 65 sena u 510 pazjenti li kellhom ≥ 75 sena. Tmienja u hamsin fil-mija (58%) tal-pazjenti kellhom inidiċi tal-massa tal-gisem (BMI - *body mass index*) ta' ≥ 30 kg/m².

Studji kkontrollati bi placebo

Canagliflozin gie 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 3). 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-gisem u fil-pressurejoni sistolika meta mqabbla ma' placebo.

Tabella 3: Riżultati ta' effikaċja minn studji kliniċi kkontrollati bi placebo^a

Terapija doppja ma' metformin (26 ġimgha)			
	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 bażi (medja)	8.13	8.13	8.12
Bidla mil-linja bażi (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 bażi (medja) f'kg	93.5	93.5	90.8
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-2.1	-2.6	-0.7
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-1.4 ^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 bażi (medja)	8.33	8.27	8.20
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-0.63	-0.72	0.01
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.65 ^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 bażi (medja) f'kg	96.9	96.7	97.7
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-1.8	-2.3	0.1
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (97.5% CI)	-1.9 ^b (-2.2; -1.5)	-2.4 ^b (-2.8; -2.0)	N/A ^c

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

^b p<0.001 meta mqabbel ma' plaċebo.

^c Ma jghoddx f'dan il-każ.

^d Canagliflozin bhala terapija miżjuda mal-insulina (ma' prodotti mediċinali ohra li jbaxxu l-glukożju jew minghajrhom).

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

Studju assenjat wera li l-ġhoti ta' dozi ta' canagliflozin 50 mg u 150 mg darbtejn kuljum bhala terapija doppja flimkien ma' metformin ipprođu riżultati sinifikanti b'mod kliniku u statistiku meta mqabbel mal-plaċebo 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 4.

Tabella 4: Riżultati ta' effikaċja minn studju kliniku kkontrollat bi plaċebo 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-ahhar osservazzjoni fl-istudju.

^b p<0.001 meta mqabbel ma' plaċebo.

^c Ma jghoddx f'dan il-każ.

^d p=0.013 meta mqabbel ma' plaċebo.

Studji kkontrollati b'mod attiv

Canagliflozin gie mqabbel ma' glimepiride bhala terapija doppja ma' metformin u mqabbel ma' sitagliptin bhala terapija tripla ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas (tabella 5). Canagliflozin 100 mg darba kuljum bhala terapija doppja ma' metformin ipproduca tnaqqis jixxiebah fl-HbA_{1c} mil-linja bazi u t-300 mg pproduciat tnaqqis superjuri ($p < 0.05$) fl-HbA_{1c} meta mqabbla ma' glimepiride, biex b'hekk wera li ma kienx inferjuri. Proporzjon izghar ta' pazjenti kkurati b'canagliflozin 100 mg darba kuljum (5.6%) u canagliflozin 300 mg darba kuljum (4.9%) kellhom tal-inqas episodju/każ wiehed ta' ipoglicemija fuq perjodu ta' 52 ġimgħa ta' kura meta mqabbel mal-grupp ikkurat b'glimepiride (34.2%). Fi studju li qabbel canagliflozin 300 mg darba kuljum ma' sitagliptin 100 mg darba kuljum f'terapija tripla ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas, canagliflozin wera tnaqqis mhux inferjuri ($p < 0.05$) u superjuri ($p < 0.05$) f'HbA_{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-pessjoni sistolika meta mqabbla kemm ma' glimepiride kif ukoll ma' sitagliptin.

Tabella 5: 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 bażi (medja)	7.78	7.79	7.83
Bidla mil-linja bażi (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 bażi (medja) f'kg	86.8	86.6	86.6
% ta' bidla mil-linja bażi (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 bażi (medja)	8.12		8.13
Bidla mil-linja bażi (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 bażi (medja) f'kg	87.6		89.6
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-2.5		0.3
Differenza minn sitagliptin (medja aġġustata) (95% CI)	-2.8 ^d (-3.3; -2.2)		N/A ^c

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

^b $p < 0.05$.

^c Ma jghoddx f'dan il-każ.

^d $p < 0.001$.

Popolazzjonijiet speċjali

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

Pazjenti akbar fl-età

Total ta' 714-il pazjent li kellhom ≥ 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 glicemiku 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).

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-halq 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-halq, meta mqabbel ma' placebo, naqqas il-glukożju wara l-ikel (PPG - *postprandial glukożju*) mill-linja bażi b' -1.5 mmol/L sa -2.7 mmol/L għal canagliflozin 100 mg darba kuljum u -2.1 mmol/L sa -3.5 mmol/L għal 300 mg darba kuljum, rispettivament, minhabba tnaqqis fil-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 komputerizzata tal-addome (CT - *computed tomography*) għal stima tal-kompożizzjoni tal-ġisem urew li madwar żewġ terzi tat-telf ta' piż b'canagliflozin kien minhabba telf ta' massa tax-xaħam b'ammonti jixxiebh u telf ta' xaħam tal-vixxri u minn taħt il-ġilda tal-addome. Mitejn u haxx-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-xaħam meta mqabbel ma' placebo. Ma kien hemm l-ebda tibdil ta' sinifikat fid-densità tal-ġhadam fiż-żoni tat-trabekuli u tal-kortiċi.

Sigurtà kardjovaskulari

Saret meta-analiżi interim speċifikata minn qabel ta' każijiet kardjovaskulari kbar iġġudikati fl-istudji kliniċi ta' fażijiet 2 u 3 f'9,632 pazjent b'dijabete tat-tip 2, inkluż 4,327 pazjent (44.9%) b'mard kardjovaskulari jew b'riskju oġġli ta' mard kardjovaskulari li qed jipparteċipaw fi studju kardjovaskulari li għadu għaddej. Il-proporzjon ta' periklu għall-iskop finali primarju kkombinat (żmien għall-każ ta' mewt kardjovaskulari, puplesija mhux fatali, infart mijokardjaku mhux fatali, u

angina mhux stabbli fejn il-persuna jkollha bżonn tiddahhal l-isptar) għal canagliflozin (iż-żewġ dożi flimkien) *versus* il-komparaturi attivi u placebo kkombinati kien 0.91 (95% CI: 0.68; 1.22); għalhekk, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' żieda fir-riskju kardjovaskulari b'canagliflozin meta mqabbel mal-komparaturi. Il-proporzjonijiet ta' periklu għad-dożi ta' 100 mg u 300 mg darba kuljum kienu jixxiebhu.

Pressjoni

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

Pazjenti b'HbA_{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 f'HbA_{1c} (mhux aġġustat bi placebo) ta' -2.13% u -2.56% mil-linja bażi għal canagliflozin 100 mg u 300 mg darba kuljum, rispettivament.

METFORMIN

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

- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kwalunkwe kumplikazzjoni marbuta mad-dijabete fil-grupp ta' metformin (29.8 każ/1,000 sena ta' pazjent) *versus* id-dieta wahedha (43.3 każ/1,000 sena ta' pazjent), $p=0.0023$, u *versus* il-gruppi kkombinati ta' monoterapija b'sulphonylurea u insulina (40.1 każ/1,000 sena ta' pazjent), $p=0.0034$
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kwalunkwe mortalità marbuta mad-dijabete: metformin 7.5 każ/1,000 sena ta' pazjent, dieta wahedha 12.7 każ/1,000 sena ta' pazjent, $p=0.017$
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' mortalità totali: metformin 13.5 każ/1,000 sena ta' pazjent *versus* dieta wahedha 20.6 każ/1,000 sena ta' pazjent, ($p=0.011$), u *versus* il-gruppi kkombinati ta' monoterapija b'sulphonylurea u insulina 18.9 każ/1,000 sena ta' pazjent ($p=0.021$)
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' infart mijokardjaku: metformin 11-il każ/1,000 sena ta' pazjent, dieta wahedha 18-il każ/1,000 sena ta' pazjent, ($p=0.01$).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati 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/1000 mg, 150 mg/850 mg, u 150 mg/1000 mg huma bijoekwivalenti għal għoti ta' dożi li jaqblu magħhom ta' canagliflozin flimkien ma' metformin bħala pilloli individwali.

L-għoti ta' Vokanamet 150 mg/1000 mg mal-ikel ma wassal għall-ebda bidla fl-esponiment totali għal canagliflozin. Ma kien hemm l-ebda bidla fl-AUC ta' metformin; madankollu, il-medja tal-ogħla konċentrazzjoni ta' metformin fil-plażma naqset b'16% meta ngħata mal-ikel. Gie osservat dewmien fil-hin biex tintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma għaž-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 jingħata

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 wahda ta' 100 mg u 300 mg mill-ħalq f'individwi f'saħħithom, canagliflozin ġie assorbit malajr, bl-ogħla 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 hafna 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 wahda fil-vina f'individwi f'saħħithom kienet 119-il litru, li tissuggerixxi distribuzzjoni estensiva fit-tessuti. Canagliflozin jintrabat b'mod estensiv mal-proteini fil-plażma (99%), l-aktar mal-albumina. L-irbit mal-proteini huwa indipendenti mill-konċentrazzjonijiet ta' canagliflozin fil-plażma. L-irbit mal-proteini tal-plażma ma jinbidilx b'mod sinifikanti f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied.

Bijotransformazzjoni

O-glukuronidazzjoni hija r-rotta prinċipali ta' tneħhija 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 oghla minn dawk terapewtiċi. Ma kien osservat l-ebda effett kliniku rilevanti fuq CYP3A4 *in vivo* (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Wara għoti ta' doża wahda 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 tneħhiet fl-awrina, l-biċċa l-kbira bħala metaboliti O-glukuronajd (30.5%). Inqas minn 1% mid-doża tneħhiet bħala canagliflozin mhux mibdul fl-awrina. Tneħhija mill-kliewi tad-doži ta' 100 mg u 300 mg ta' canagliflozin kienet fuq medda minn 1.30 mL/min sa 1.55 mL/min.

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

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Studju *open-label*, b'doża wahda 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'saħħithom. 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 fl-aħħar stadju ta' mard tal-kliwi (ESRD - *end-stage renal 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'saħħithom, 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'ESRD u individwi f'saħħithom.

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

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied, il-medja geometrika tal-proporzjonijiet għas- $C_{\max}$ u l-AUC $_{\infty}$ ta' canagliflozin kienet 107% u 110%, rispettivament, f'individwi b'Child-Pugh tal-klassi A (indeboliment hafif tal-fwied) u 96% u 111%, rispettivament, f'individwi b'indeboliment tal-fwied Child-Pugh tal-klassi B (moderat) wara għoti ta' doża wahda ta' 300 mg ta' canagliflozin.

Dawn id-differenzi mhumiex meqjusa li għandhom sinifikat kliniku.

Anzjani (età $\geq$ 65 sena)

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

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sarux studji biex jikkarakterizzaw il-farmakokinetika ta' canagliflozin f'pazjenti tfal.

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 giex 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 analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

METFORMIN

Assorbiment

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

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

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

L-ikel inaqqas kemm minn metformin jiġi assorbit u jdewwem f'tit l-assorbiment tiegħu. Wara għoti mill-ħalq 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-ħin biex tintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijiex magħrufa.

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Studju b'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 diabetiċi li rċievew doži ripetuti ta' 500 mg darbtejn kuljum għal 14-il jum. Dan għandu rilevanza klinika limitata minhabba li d-doża hija titrata b'mod individwali msejsa fuq il-kontroll glicemiku.

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

Canagliflozin

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn 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-għadam metatarsali f'esponimenti sistemiċi ta' 73 darba u 19-il darba oghla mill-esponimenti kliniċi bid-doži ta' 100 mg u 300 mg. Mhux magħruf jekk dewmien fl-ossifikazzjoni jistax jiġi attribwit għall-effetti ta' canagliflozin fuq l-omeostasi tal-kalcju osservata f'firien adulti.

Fi studju ta' żvilupp qabel u wara t-twelid, canagliflozin mogħti lill-firien nisa mill-jum 6 ta' ġestazzjoni sa jum 20 ta' treddigh wassal għal tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-frieħ irġiel u nisa b'dozi > 30 mg/kg/jum (esponimenti ta' ≥ 5.9 darbjet 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 1 sa jum 90 wara t-twelid ma weriex zieda fis-sensittività meta tqabbel mal-effetti osservati fil-firien adulti. Madankollu, ġiet innutata dilatazzjoni tal-pelvi tal-kilwa f'livell fejn ma jiġi Osservat l-Ebda Effett (NOEL - *No Observed Effect Level*) b'esponimenti ta' 2.4 drabi aktar u 0.6 drabi aktar mill-esponimenti kliniċi b'dozi ta' 100 mg u 300 mg, rispettivament, u ma marritx kompletament lura għan-normal fi żmien il-perjodu ta' madwar xahar ta' rkupru. Sejbiet persistenti fil-kliewi tal-firien żgħażaġh jistgħu wisq probabbli jiġu attribwiti għal tnaqqis fil-hila tal-kilwa tal-far li qed tiżviluppa li timmaniġġa ż-żidiet fil-volumi tal-awrina minhabba canagliflozin, għaliex il-maturazzjoni funzjonali tal-kilwa tal-far tkompli sejra sal-età ta' 6 ġimghat.

Canagliflozin ma ziedx l-inċidenza ta' tumuri fi ġrieden irġiel u nisa fi studju ta' sentejn b'dozi ta' 10, 30, u 100 mg/kg. L-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-dozi kollha ttestjati (10, 30, u 100 mg/kg); l-aktar doża baxxa ta' 10 mg/kg hija madwar 1.5 drabi aktar mid-doża klinika ta' 300 mg abbażi ta' esponiment bl-AUC. Id-dozi oghla ta' canagliflozin (100 mg/kg) f'firien irġiel u nisa ziedu l-inċidenza ta' feokromoċitomi u tumuri tat-tubuli tal-kliewi. Abbażi ta' esponiment bl-AUC, in-NOEL ta' 30 mg/kg/kuljum għal feokromoċitomi u tumuri tat-tubuli tal-kliewi huwa madwar 4.5 drabi aktar mill-esponiment bid-doża klinika ta' kuljum ta' 300 mg. Imsejsa fuq studji mekkanistiċi qabel u waqt l-użu kliniku, tumuri taċ-ċellula ta' Leydig, tumuri tat-tubuli tal-kliewi u feokromoċitomi huma kkunsidrati li huma speċifiċi għall-firien. Tumuri tat-tubuli tal-kliewi u feokromoċitomi fil-firien ikkaġunati b'canagliflozin jidhru li huma kkawżati minn assorbiment hażin ta' karboidrati bħala konsegwenza ta' attività inibitorja ta' canagliflozin fuq SGLT1 tal-intestini fil-ġewwieni tal-firien; studji mekkanistiċi kliniċi ma urewx assorbiment hażin fil-bnedmin b'dozi 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 ġimgha LH mhux stimulat ma żdiedx f'pazjenti rġiel ikkurati b'canagliflozin.

Metformin

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

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

Canagliflozin/Metformin

Fi studju dwar l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-firien, metformin 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'dozi ta' 300/2000 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

50 mg/1000 mg:
Macrogol (3350)
Polyvinyl alcohol
Talc
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide isfar (E172)
Iron oxide aħmar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

Daqsijiet tal-pakkett:
1 x 20 pillola miksija b'rita
1 x 60 pillola miksija b'rita
180 (3 x 60) pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

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

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

EU/1/14/918/004 (20 pillola)
EU/1/14/918/005 (60 pillola)
EU/1/14/918/006 (180 pillola)

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 t'April 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vokanamet 150 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Għal-lista ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

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

Għal pazjenti li mhumiex ikkontrollati b'mod xieraq b'metformin, id-doża tal-bidu rrakkomandata ta' Vokanamet għandha ttiprovdi 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 jinbada bl-istess doża totali ta' kuljum ta' canagliflozin u metformin li tkun diġà qed tittehd 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 jinbada 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-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (≥ 65 sena)

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).

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Għal pazjenti b'rata stmata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (eGFR - *estimated glomerular filtration rate*) minn 60 mL/min/1.73 m² sa < 90 mL/min/1.73 m² jew tneħħija tal-kreatinina (CrCl - *creatinine clearance*) minn 60 mL/min sa < 90 mL/min, mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Vokanamet m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-kliwi (eGFR < 60 mL/min/1.73m² jew CrCl < 60 mL/min) minhabba s-sustanza attiva metformin (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu mill-halq

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti (ara sezzjoni 6.1);
- Ketoacidożi tad-dijabete, qabel koma tad-dijabete;
- Indeboliment moderat u qawwi tal-kliewi (pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m² CrCl < 60 mL/min), (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4);
- Kundizzjonijiet akuti li għandhom il-possibbiltà li jibdlu l-funzjoni tal-kliewi bħal: deidratazzjoni, infezzjoni qawwija, xokk (ara sezzjoni 4.4);
- Mard akut jew kroniku li jista' jikkawża nuqqas ta' provvista ta' ossiġnu lit-tessuti bħal: insuffiċjenza kardijaka jew respiratorja, infart mijokardijaku riċenti, xokk;
- Indeboliment tal-fwied, intossikazzjoni akuta bl-alkoħol, alkoħoliżmu (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

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

Aċidożi lattika

Aċidożi lattika hija kumplikazzjoni metabolika rari, iżda serja (rata għolja ta' mwiet fin-nuqqas ta' kura fil-pront), li tista' ssehh minhabba akkumulazzjoni ta' metformin. Każijiet irrappurtati ta' aċidożi lattika f'pazjenti fuq metformin sehhew b'mod primarju f'pazjenti diabetiċi b'insuffiċjenza sinifikanti tal-kliewi. L-inċidenza ta' aċidożi lattika tista' u għandha titnaqqas ukoll permezz ta' valutazzjoni ta' fatturi oħra assoċjati ta' riskju bħal dijabete mhux ikkontrollata tajjeb, ketożi, sawn fit-tul, xorb eċċessiv ta' alkoħol, indeboliment tal-fwied, u kwalunkwe kundizzjonijiet oħra assoċjati ma' nuqqas ta' provvista ta' ossiġnu.

Dijanjożi

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

Dan jista' jkun segwit minn qtugħ ta' nifs aċidotiku, uġiġh fl-addome, ipotermja u koma. Sejbiet dijanjoziċi tal-laboratorju huma pH tad-demm imnaqqsa, livelli ta' lactate fil-plażma aktar minn 5 mmol/L, u zieda fl-anion gap u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate. Jekk tkun issuspettata aċidożi metabolika, il-kura bil-prodott mediċinali għandha titwaqqaf u l-pazjent għandu jiddaħhal l-isptar immedjatament (ara sezzjoni 4.9). It-tobba għandhom jiġbdu l-attenzjoni tal-pazjenti dwar ir-riskju u dwar is-sintomi ta' aċidożi lattika.

Funzjoni tal-kliewi

Minhabba li metformin jitneħħa mill-kliewi, u l-akkumulazzjoni ta' metformin tista' tippreċipita aċidożi lattika, l-eGFR jew it-tneħħija tal-kreatinina għandhom jiġu determinati qabel il-bidu tal-kura u b'mod regolari minn hemm 'il quddiem:

- tal-anqas darba fis-sena f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi
- tal-anqas minn tnejn sa erba' darbiet fis-sena f'pazjenti b'eGFR (tneħħija tal-kreatinina) fil-limitu l-baxx tan-normal u f'pazjenti anzjani

Tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi f'pazjenti anzjani hija frekwenti u mingħajr sintomi. Għandu jkun hemm kawtela speċjali f'sitwazzjonijiet fejn il-funzjoni tal-kliewi tista' tiġi indebolita; per eżempju

meta tinbeda terapija kontra l-pressjoni għolja jew terapija dijuretika u meta tinbeda kura b' medičina kontra l-infjammazzjoni li mhix steroid (NSAID - *non-steroidal anti-inflammatory drug*).

Għoti ta' sustanza ta' kuntrast bil-jodju

L-għoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast bil-jodju fi studji radjoloġiċi jistgħu jwasslu għal insuffiċjenza tal-kliwi. Dan jista' jinduci akkumulazzjoni ta' metformin li tista' żżid ir-riskju għal aċidożi lattika. Vokanamet għandu jitwaqqaf qabel, jew meta jsir it-test u ma jergax jinbeda sa 48 siegħa wara, u għandu jinbeda biss wara li l-funzjoni tal-kliwi tkun għet evalwata mill-ġdid u nstabt li hija normali (ara sezzjoni 4.5).

Kirurgija

Minhabba li Vokanamet fih metformin, it-terapija għandha titwaqqaf 48 siegħa qabel kirurgija elettiva b'anestesija ġenerali, fis-sinsla jew peridurali. It-terapija tista' tinbeda mill-ġdid mhux qabel 48 siegħa wara l-kirurgija jew wara li tinbeda mill-ġdid in-nutrizzjoni mill-halq u għandu jinbeda biss jekk jiġi stabbilit li l-funzjoni tal-kliwi hija normali.

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*) jinduci 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) deheru b'mod aktar komuni bid-doża ta' 300 mg kuljum u sehhew l-aktar frekwenti fl-ewwel tliet xhur (ara sezzjoni 4.8).

Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti fejn tnaqqis fil-pressjoni ikkawżat minn canagliflozin jista' jkun ta' riskju għalihom, bħal f'pazjenti magħrufa li għandhom mard tal-qalb, pazjenti li qegħdin 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 tġieb, u b'mod mhux frekwenti kien jehtieg twaqqif tal-kura b'canagliflozin. (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandu jingħatalhom parir biex jirrappurtaw 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 qegħdin 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.

Ketoaċidożi tad-dijabete

Każijiet rari ta' ketoaċidożi tad-dijabete (DKA - *diabetic ketoacidosis*), inkluż każijiet ta' theddida għall-ħajja, ġew irrappurtati fi provi kliniċi u wara t-tqeghid fis-suq 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 issehh b'dożi oghla ta' canagliflozin.

Ir-riskju ta' ketoacidożi tad-dijabete għandu jittqies f'każ ta' sintomi mhux speċifiċi bħal nawsja, rimettar, anoreksja, ugiġh 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 immedjatement jekk isehhu dawn is-sintomi, irrispettivament mill-livell tal-glukożju/juglukożju fid-demm tagħhom.

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

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

Qabel jinbada canagliflozin, għandhom jittqiesu fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu jippredisponu għal ketoacidożi.

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-gdid 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 canagliflozin m'għandux jintuża għat-trattament ta' pazjenti b'dijabete tat-tip 1. Dejta limitata minn provi kliniċi tissuggerixxi li DKA issehh bi frekwenza komuni meta pazjenti b'dijabete tat-tip 1 jiġu ttrattati b'inibituri ta' SGLT2.

Livelli oġhla ta' ematokrit

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

Anzjani (età ≥ 65 sena)

Pazjenti anzjani jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' tnaqqis fil-volum, għandhom aktar mnejn li jkunu kkurati b'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 kandidjażi vulvovaginali fin-nisa u balanite jew balanopostite fl-irġiel fi provi kliniċi b'canagliflozin (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti rġiel u nisa bi storja ta' infezzjonijiet mikotiċi tal-ġenitali kellhom aktar mnejn jiżviluppaw infezzjoni. Balanite jew balanopostite sehhet primarjament f'pazjenti rġiel mhux ċirkonċiżi. F'ċirkustanzi rari, kienet irrappurtata fimosi u xi drabi saret ċirkonċizzjoni. 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 fil-waqt li komplew kura b'Vokanamet.

Insuffiċjenza tal-qalb

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

Stimi tal-awrina fil-laboratorju

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

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

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

CANAGLIFLOZIN

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Dijuretiċi

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

Canagliflozin mhuwiex irrakkomandat biex jintuża f'pazjenti li qed jiehdu diuretiċi *loop*.

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

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

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Effetti ta' prodotti mediċinali ohra fuq canagliflozin

Il-metabolizmu ta' canagliflozin iseħħ 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-mediċini), kien osservat tnaqqis ta' 51% u 28% fl-esponiment sistemiku (żona taħt il-kurva, AUC - *area under the curve*) għal canagliflozin u fl-oghla konċentrazzjoni (C_{max}) ta' canagliflozin. Dan it-tnaqqis fl-esponiment għal canagliflozin jista' jnaqqas l-effikaċja.

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

Hemm possibbiltà li cholestyramine jnaqqas l-esponiment għal canagliflozin. L-ghoti tad-doża ta' canagliflozin għandu jsehh mill-inqas siegħa qabel jew 4-6 sigħat wara l-ghoti 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 żieda ta' 20% fl-AUC u żieda 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.

Dabigatran

L-effett tal-ghoti flimkien ta' canagliflozin (inibitur dghajjed ta' P-gp) fuq dabigatran etexilate (sottostrat ta' P-gp) ma ġiex studjat. Minħabba li konċentrazzjonijiet ta' dabigatran jistgħu jżiedu 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 mhumx meqjusa rilevanti b'mod kliniku.

Ma tistax tiġi eskluża inibizzjoni ta' BCRP b'canagliflozin fil-livell tal-intestini u għalhekk tista' ssehh 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-mediċina/test tal-laboratorju

Assaġġ 1,5-AG

Żidiet fit-tnehhija 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 smat il-kontroll glicemiku. Għalhekk, assaġġi ta' 1,5-AG m'għandhomx jintużaw għal stima ta' kontroll glicemiku f'pazjenti fuq Vokanamet. Għal aktar dettall, jista' jkun għaqli li tikkuntattja l-manifattur speċifiku tal-assaġġ 1,5-AG.

METFORMIN

Kombinazzjonijiet mhux irrakkomanadati

Alkohol

Hemm żieda fir-riskju ta' aċidożi lattika b'intossikazzjoni akuta bl-alkohol (b'mod partikolari f'każ ta' sawm, nuqqas ta' ikel jew indeboliment tal-fwied) minħabba 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 bil-jodju

L-ghoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast bil-jodju fi studji radjologiki jistghu jwasslu ghal insufficjenza tal-kliwi li jwassal ghal akkumulazzjoni ta' metformin u riskju ta' acidozi lattika. Ghalhekk, Vokanamet ghandu jitwaqqaf qabel, jew meta jsir it-test u ma jergax jinbeda sa 48 siegha wara, u ghandu jinbeda biss wara li l-funzjoni tal-kliwi tkun giet evalwata mill-gdid u nstabt li hija normali (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti medicinali katjonici

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

Kombinazzjonijiet li jeħtieġu prekawzjonijiet għall-użu

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 jibaxxu 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*) jistghu jżidu r-riskju ta' acidozi lattika assoċjata ma' metformin.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

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

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

Treddigh

Ma saru l-ebda studji bis-sustanzi kkombinati attivi ta' Vokanamet f'annimali li qed iredgħu. Mhux magħruf jekk canagliflozin u/jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika/tossikoloġika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' canagliflozin/metaboliti fil-halib, kif ukoll effetti medjati b'mod farmakoloġiku fi frieh ta' firien li qed jitreddgħu u f'firien żgħażaġħ esposti għal canagliflozin (ara sezzjoni 5.3). Metformin huwa eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħar. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Vokanamet m'għandux jintuża waqt it-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 fit 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 mizjuda mal-insulina jew ma' sustanza li tikkawza t-tnixxija tal-insulina, u ghar-riskju oghla ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum, bhal ma huwa sturdament mal-waqqaf (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'10,285 pazjent bid-dijabete tat-tip 2, inkluż 5,151 pazjent ikkurati b'canagliflozin flimkien ma' metformin. Barra dan, sar studju ta' 18-il gimgha tal-fazi 2 double-blind u kkontrollat bi placebo b'ghoti tad-doża darbtejn kuljum (canagliflozin 50 mg jew 150 mg bhala terapija mizjuda ma' metformin 500 mg) f'279 pazjent li fih 186 pazjent kienu kkurati b'canagliflozin bhala terapija mizjuda 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 mizjuda 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 stmata l-każijiet avversi rappurtati sabiex jigu identifikati reazzjonijiet avversi (ara tabella 1) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

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

Tabella 1: Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi (MedDRA) minn studji kkontrollati bi placebo^a u mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Klassi tas-sistemi u tal-organi Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
komuni ħafna	Ipoglicemija meta moghti flimkien mal-insulina jew sulphonylurea
mhux komuni	Deidratazzjoni*
rari	Ketoacidozi tad-dijabete**
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
mhux komuni	Sturdament mal-waqqaf*, Sinkope*
<i>Disturbi vaskulari</i>	
mhux komuni	Pressjoni baxxa*, Pressjoni baxxa ortostatika*

<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	
komuni	Stitikezza, Ghatx ^b , Dardir
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	
mhux komuni	Raxx ^c , Urtikarja
Mhux magħruf	Angjoedema ^d
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
mhux komuni	Ksur fl-ghadam ^e
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>	
komuni	Polijurja jew Pollakijurja ^f , Infezzjoni fl-apparat tal-awrina (pijelonefrite u urosepsis ġew rapportati wara t-tqeghid fis-suq)
mhux komuni	Insuffiċjenza tal-kliewi (l-aktar fil-kuntest ta' tnaqqis fil-volum)
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	
komuni ħafna	Kandidjasi vulvovaginali ^{**} , ^g
komuni	Balanite jew balanopostite ^{**} , ^h
<i>Investigazzjonijiet</i>	
komuni	Dislipidemija ⁱ , Żieda fl-ematokrit ^{**} , ^j
mhux komuni	Żieda fil-kreatinina fid-demm ^{**} , ^k , Żieda fil-urea fid-demm ^{**} , ^l , Żieda fil-potassium fid-demm ^{**} , ^m , Żieda fil-phosphate fid-demm ⁿ

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

** Ara sezzjoni 4.4.

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

^b Ghatx jinkludi t-termini ghatx, halq xott, u polidipsja.

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

^d Abbażi ta' esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq b' canagliflozin.

^e Ksur fl-ghadam kien irrappurtat f' 0.7% u 0.6% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbel ma' 0.3% għall-plaċebo. Ara s-sezzjoni ksur fl-ghadam taht għal aktar informazzjoni.

^f Polijurja jew pollakijurja jinkludu t-termini polijurja, pollakijurja, urgenza biex wiehed jagħmel l-awrina, nokturja, u zieda fl-ammont tal-awrina.

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

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

ⁱ Żidiet perċentwali medji mil-linja bazi għal canagliflozin 100 mg u 300 mg *versus* plaċebo, rispettivament, kienu kolesteroli totali 3.4% u 5.2% *versus* 0.9%; kolesteroli HDL 9.4% u 10.3% *versus* 4.0%; kolesteroli LDL 5.7% u 9.3% *versus* 1.3%; kolesteroli mhux HDL 2.2% u 4.4% *versus* 0.7%; trigliceridi 2.4% u 0.0% *versus* 7.6%.

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

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

^l Bidliet perċentwali medji mil-linja bazi 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-plaċebo.

^m Bidliet perċentwali medji mil-linja bazi fil-potassium fid-demm kienu 0.5% u 1.0% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 0.6% għall-plaċebo.

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

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum

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

baxxa ortostatika, pressjoni baxxa, deitrazzjoni, u sinkope) kienet 1.2% għal canagliflozin 100 mg darba kuljum, 1.3% għal canagliflozin 300 mg darba kuljum, u 1.1% għall-placebo. L-inċidenza bil-kura ta' canagliflozin fiż-żewġ studji kkontrollati b'mod attiv kienet tixbah lil dik bil-mediċini li tqabblu miegħu.

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

Biex jiġu stmati l-fatturi ta' riskju għal dawn ir-reazzjonijiet avversi, saret analiżi kollettiva akbar (N=9,439) ta' pazjenti minn tmien studji kkontrollati tal-fażi 3 li ġabret 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, l-inċidenzi kienu 3.2% fuq canagliflozin 100 mg darba kuljum u 8.8% fuq canagliflozin 300 mg darba kuljum meta mqabbla ma' 4.7% fil-grupp ta' kontroll. Għal pazjenti b'eGFR minn 30 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi jew CrCl minn 30 sa < 60 mL/min, l-inċidenzi kienu 4.8% fuq canagliflozin 100 mg darba kuljum u 8.1% fuq canagliflozin 300 mg darba kuljum meta mqabbla ma' 2.6% fil-grupp ta' kontroll. F'pazjenti ≥ 75 sena, l-inċidenzi kienu 4.9% fuq canagliflozin 100 mg darba kuljum u 8.7% fuq canagliflozin 300 mg darba kuljum meta mqabbla ma' 2.6% fil-grupp ta' kontroll (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

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

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

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

Infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali

Kandidjasi vulvovaginali (inkluż vulvovaginite u infezzjoni vulvovaginali mikotika) kienet irrappurtata f'10.4% u 11.4% tal-pazjenti nisa kkurati b'canagliflozin 100 mg darba kuljum u canagliflozin 300 mg darba kuljum, rispettivament, meta mqabbla ma' 3.2% f'pazjenti nisa kkurati bi placebo. Il-biċċa l-kbira tar-rapporti ta' kandidjasi vulvovaginali seħhew waqt l-ewwel erba' xhur ta' kura b'canagliflozin. Fost pazjenti nisa li kienu qed jieħdu 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).

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

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina kienu rrappurtati b'mod aktar frekwenti għal canagliflozin 100 mg u 300 mg darba kuljum (5.9% versus 4.3%, rispettivament) meta mqabbla ma' 4.0% bi placebo. Il-

biċċa l-kbira tal-infezzjonijiet kienu ħfief sa moderati bl-ebda zieda fl-okkorrenza ta' reazzjonijiet avversi serji. L-individwi rrispondew għal kura standard filwaqt li komplew bil-kura b'canagliflozin.

Ksur fl-ghadam

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (età ≥ 65 sena)

F'analizi kollettiva ta' tmien studji kkontrollati bi placebo u b'mod attiv, il-profil ta' sigurtà f'pazjenti anzjani kien generalment 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'inċidenzi ta' 4.9%, 8.7%, u 2.6% meta kienu fuq canagliflozin 100 mg darba kuljum, canagliflozin 300 mg darba kuljum, u fil-grupp ta' kontroll, rispettivament. Kien irrappurtat tnaqqis fl-eGFR (-3.6% u -5.2%) b'canagliflozin 100 mg u canagliflozin 300 mg, rispettivament, meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll (-3.0%) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Metformin

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

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

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

^a Kura fit-tul b'metformin giet assoċjata ma' tnaqqis fl-assorbiment tal-vitamina B₁₂, li b'mod rari hafna jista' jwassal għal defiċjenza sinifikanti b'mod kliniku ta' vitamina B₁₂ (eż., anemija megaloblastika).

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi ssuspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Canagliflozin

Doži wahdiet 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 kommittanti 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.

Terapija

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 mhuwex mistenni li jintneħha permezz ta' dijalisi mill-peritoneu.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jintużaw fid-dijabete, kombinazzjonijiet ta' mediċini mill-ħalq li jbaxxu z-zokkor fid-demm. 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, mahruġ 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-demm. 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 tisser ukoll dijuresi osmotika, bl-effett dijuretiku li jwassal għal tnaqqis fil-pressjoni sistolika tad-demm; iż-żieda fil-UGE twassal għal telf ta' kaloriġi 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 mhallta fi studji kliniċi b'canagliflozin.

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

METFORMIN

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

Metformin jista' jaħdem permezz ta' tliet mekkanizmi:

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

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

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

Effetti farmakodinamiċi ta' canagliflozin

Wara dożi waħdiet u hafna dożi ta' canagliflozin mill-halq lill-pazjenti b'dijabete tat-tip 2, kienu osservati tnaqqis fl-RT_G li jiddependi mid-doża u żidiet 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' ipoglicemija 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-tnehhija 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.

Effikaċja klinika u sigurtà

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-bijoequivalenza ta' Vokanamet għal canagliflozin u metformin mogħtija flimkien bħala pilloli individwali intweriet f'individwi f'saħħithom.

CANAGLIFLOZIN

Total ta' 10,285 pazjent b'dijabete tat-tip 2 pparteċipaw f'dis-a 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, 4% Suwed, u 8% gruppi ohra. Sittax fil-mija (16%) tal-pazjenti kienu ta' dixxendenza Spanjola. Madwar 58% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-pazjenti kellhom età globali medja ta' 59.6 sena (medda minn 21 sena sa 96 sena), bi 3,082 pazjent li kellhom ≥ 65 sena u 510 pazjenti li kellhom ≥ 75 sena. Tmienja u hamsin fil-mija (58%) tal-pazjenti kellhom inidiċi tal-massa tal-gisem (BMI - *body mass index*) ta' ≥ 30 kg/m².

Studji kkontrollati bi placebo

Canagliflozin gie studjat b'hala, terapija doppja ma' metformin, terapija doppja ma' wiehed mis-sulphonylureas, terapija tripla ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas, terapija tripla ma' metformin u pioglitazone, b'hala terapija miżjuda mal-insulina u b'hala monoterapija (tabella 3). 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 saġhtejn wara ikla (PPG - *postprandial glucose*) meta mqabbel ma' placebo. Barra dan, kienu osservati tnaqqis fil-piż tal-gisem u fil-pressurejoni sistolika meta mqabbla ma' placebo.

Tabella 3: Riżultati ta' effikaċja minn studji kliniċi kkontrollati bi placebo^a

Terapija doppja ma' metformin (26 ġimgha)			
	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 bażi (medja)	8.13	8.13	8.12
Bidla mil-linja bażi (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 bażi (medja) f'kg	93.5	93.5	90.8
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-2.1	-2.6	-0.7
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-1.4 ^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 bażi (medja)	8.33	8.27	8.20
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-0.63	-0.72	0.01
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.65 ^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 bażi (medja) f'kg	96.9	96.7	97.7
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-1.8	-2.3	0.1
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (97.5% CI)	-1.9 ^b (-2.2; -1.5)	-2.4 ^b (-2.8; -2.0)	N/A ^c

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

^b p<0.001 meta mqabbel ma' plaċebo.

^c Ma jghoddx f'dan il-każ.

^d Canagliflozin bhala terapija miżjuda mal-insulina (ma' prodotti mediċinali ohra li jbaxxu l-glukożju jew minghajrhom).

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

Studju assenjat wera li l-ġhotti ta' dozi ta' canagliflozin 50 mg u 150 mg darbtejn kuljum bhala terapija doppja flimkien ma' metformin ipprođu riżultati sinifikanti b'mod kliniku u statistiku meta mqabbel mal-plaċebo 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 4.

Tabella 4: Riżultati ta' effikaċja minn studju kliniku kkontrollat bi plaċebo 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-ahhar osservazzjoni fl-istudju.

^b p<0.001 meta mqabbel ma' plaċebo.

^c Ma jghoddx f'dan il-każ.

^d p=0.013 meta mqabbel ma' plaċebo.

Studji kkontrollati b'mod attiv

Canagliflozin għe mqabbel ma' glimepiride bħala terapija doppja ma' metformin u mqabbel ma' sitagliptin bħala terapija tripla ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas (tabella 5). Canagliflozin 100 mg darba kuljum bħala terapija doppja ma' metformin ipproduċa 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 wiehed ta' ipoglicemija fuq perjodu ta' 52 ġimgħa ta' kura meta mqabbel mal-grupp ikkurat b'glimepiride (34.2%). Fi studju li qabbel canagliflozin 300 mg darba kuljum ma' sitagliptin 100 mg darba kuljum f'terapija tripla ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas, canagliflozin wera tnaqqis mhux inferjuri ($p < 0.05$) u superjuri ($p < 0.05$) f'HbA_{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-pessjoni sistolika meta mqabbla kemm ma' glimepiride kif ukoll ma' sitagliptin.

Tabella 5: 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-aħhar osservazzjoni fl-istudju qabel terapija glicemika ta' salvataġġ.

^b $p < 0.05$.

^c Ma jghoddx f'dan il-każ.

^d $p < 0.001$.

Popolazzjonijiet speċjali

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

Pazjenti akbar fl-età

Total ta' 714-il pazjent li kellhom ≥ 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 glicemiku 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).

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-halq 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-halq, meta mqabbel ma' placebo, naqqas il-glukożju wara l-ikel (PPG - *postprandial glukożju*) mill-linja bażi b' -1.5 mmol/L sa -2.7 mmol/L għal canagliflozin 100 mg darba kuljum u -2.1 mmol/L sa -3.5 mmol/L għal 300 mg darba kuljum, rispettivament, minhabba tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-glukożju qabel l-ikel u tnaqqis ta' hrug 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 komputerizzata tal-addome (CT - *computed tomography*) għal stima tal-kompożizzjoni tal-ġisem urew li madwar żewġ terzi tat-telf ta' piż b'canagliflozin kien minhabba telf ta' massa tax-xaħam b'ammonti jixxiebh u telf ta' xaħam tal-vixxri u minn taħt il-ġilda tal-addome. Mitejn u haxx-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-xaħam meta mqabbel ma' placebo. Ma kien hemm l-ebda tibdil ta' sinifikat fid-densità tal-ghadam fiż-żoni tat-trabekuli u tal-kortiċi.

Sigurtà kardjovaskulari

Saret meta-analiżi interim speċifikata minn qabel ta' każijiet kardjovaskulari kbar iġġudikati fl-istudji kliniċi ta' fażijiet 2 u 3 f'9,632 pazjent b'dijabete tat-tip 2, inkluż 4,327 pazjent (44.9%) b'mard kardjovaskulari jew b'riskju oghli ta' mard kardjovaskulari li qed jipparteċipaw fi studju kardjovaskulari li għadu għaddej. Il-proporzjon ta' periklu għall-iskop finali primarju kkombinat (żmien għall-każ ta' mewt kardjovaskulari, puplesija mhux fatali, infart mijokardjaku mhux fatali, u

angina mhux stabbli fejn il-persuna jkollha bżonn tiddahhal l-isptar) għal canagliflozin (iż-żewġ dożi flimkien) *versus* il-komparaturi attivi u placebo kkombinati kien 0.91 (95% CI: 0.68; 1.22); għalhekk, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' żieda fir-riskju kardjovaskulari b'canagliflozin meta mqabbel mal-komparaturi. Il-proporzjonijiet ta' periklu għad-dożi ta' 100 mg u 300 mg darba kuljum kienu jixxiebhu.

Pressjoni

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

Pazjenti b'HbA_{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 f'HbA_{1c} (mhux aġġustat bi placebo) ta' -2.13% u -2.56% mil-linja bażi għal canagliflozin 100 mg u 300 mg darba kuljum, rispettivament.

METFORMIN

L-istudju *randomised* prospettiv (UKPDS) stabbilixxa l-benefiċċju fit-tul ta' kontroll intensiv tal-glukożju fid-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) *versus* id-dieta waħedha (43.3 każ/1,000 sena ta' pazjent), $p=0.0023$, u *versus* il-gruppi kkombinati ta' monoterapija b'sulphonylurea u insulina (40.1 każ/1,000 sena ta' pazjent), $p=0.0034$
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kwalunkwe mortalità marbuta mad-dijabete: metformin 7.5 każ/1,000 sena ta' pazjent, dieta waħedha 12.7 każ/1,000 sena ta' pazjent, $p=0.017$
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' mortalità totali: metformin 13.5 każ/1,000 sena ta' pazjent *versus* dieta waħedha 20.6 każ/1,000 sena ta' pazjent, ($p=0.011$), u *versus* il-gruppi kkombinati ta' monoterapija b'sulphonylurea u insulina 18.9 każ/1,000 sena ta' pazjent ($p=0.021$)
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' infart 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 ppreżentati 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/1000 mg, 150 mg/850 mg, u 150 mg/1000 mg huma bijoekwivalenti għal għoti ta' dożi li jaqblu magħhom ta' canagliflozin flimkien ma' metformin bħala pilloli individwali.

L-għoti ta' Vokanamet 150 mg/1000 mg mal-ikel ma wassal għall-ebda bidla fl-esponiment totali għal canagliflozin. Ma kien hemm l-ebda bidla fl-AUC ta' metformin; madankollu, il-medja tal-ogħla konċentrazzjoni ta' metformin fil-plażma naqset b'16% meta ngħata mal-ikel. Gie osservat dewmien fil-hin biex tintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma għaž-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 jingħata

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 wahda ta' 100 mg u 300 mg mill-ħalq f'individwi f'saħħithom, canagliflozin ġie assorbit malajr, bl-ogħla 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 hafna 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 wahda fil-vina f'individwi f'saħħithom kienet 119-il litru, li tissuggerixxi distribuzzjoni estensiva fit-tessuti. Canagliflozin jintrabat b'mod estensiv mal-proteini fil-plażma (99%), l-aktar mal-albumina. L-irbit mal-proteini huwa indipendenti mill-konċentrazzjonijiet ta' canagliflozin fil-plażma. L-irbit mal-proteini tal-plażma ma jinbidilx b'mod sinifikanti f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi 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 oghla minn dawk terapewtiċi. Ma kien osservat l-ebda effett kliniku rilevanti fuq CYP3A4 *in vivo* (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Wara għoti ta' doża wahda 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-kliewi tad-doži ta' 100 mg u 300 mg ta' canagliflozin kienet fuq medda minn 1.30 mL/min sa 1.55 mL/min.

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

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Studju *open-label*, b'doża wahda 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'saħħithom. 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 fl-aħħar stadju ta' mard tal-kliwi (ESRD - *end-stage renal 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'saħħithom, 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'ESRD u individwi f'saħħithom.

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

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied, il-medja geometrika tal-proporzjonijiet ghas- $C_{\max}$ u l-AUC $_{\infty}$ ta' canagliflozin kienet 107% u 110%, rispettivament, f'individwi b'Child-Pugh tal-klassi A (indeboliment hafif tal-fwied) u 96% u 111%, rispettivament, f'individwi b'indeboliment tal-fwied Child-Pugh tal-klassi B (moderat) wara għoti ta' doża wahda ta' 300 mg ta' canagliflozin.

Dawn id-differenzi mhumiex meqjusa li għandhom sinifikat kliniku.

Anzjani (età $\geq$ 65 sena)

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

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sarux studji biex jikkaratterizzaw il-farmakokinetika ta' canagliflozin f'pazjenti tfal.

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

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

METFORMIN

Assorbiment

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

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

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

L-ikel inaqqas kemm minn metformin jiġi assorbit u jdewwem f'tit l-assorbiment tiegħu. Wara għoti mill-ħalq 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-ħin biex tintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijiex magħrufa.

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Studju b'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 diabetiċi li rċievew doži ripetuti ta' 500 mg darbtejn kuljum għal 14-il jum. Dan għandu rilevanza klinika limitata minhabba li d-doża hija titrata b'mod individwali msejsa fuq il-kontroll glicemiku.

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

Canagliflozin

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn 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-għadam metatarsali f'esponimenti sistemiċi ta' 73 darba u 19-il darba oghla mill-esponimenti kliniċi bid-doži ta' 100 mg u 300 mg. Mhux magħruf jekk dewmien fl-ossifikazzjoni jistax jiġi attribwit għall-effetti ta' canagliflozin fuq l-omeostasi tal-kalċju osservata f'firien adulti.

Fi studju ta' żvilupp qabel u wara t-twelid, canagliflozin mogħti lill-firien nisa mill-jum 6 ta' ġestazzjoni sa jum 20 ta' treddigh wassal għal tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-frieħ irġiel u nisa b'dozi > 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 1 sa jum 90 wara t-twelid ma weriex żieda fis-sensittività meta tqabbel mal-effetti osservati fil-firien adulti. Madankollu, ġiet innutata dilatazzjoni tal-pelvi tal-kilwa f'livell fejn ma jigi Osservat l-Ebda Effett (NOEL - *No Observed Effect Level*) b'esponimenti ta' 2.4 drabi aktar u 0.6 drabi aktar mill-esponimenti kliniċi b'dozi ta' 100 mg u 300 mg, rispettivament, u ma marritx kompletament lura għan-normal fi żmien il-perjodu ta' madwar xahar ta' rkupru. Sejbiet persistenti fil-kliewi tal-firien żgħażaġh jistgħu wisq probabbli jigu 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'dozi 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-dozi kollha ttestjati (10, 30, u 100 mg/kg); l-aktar doża baxxa ta' 10 mg/kg hija madwar 1.5 drabi aktar mid-doża klinika ta' 300 mg abbażi ta' esponiment bl-AUC. Id-dozi oghla ta' canagliflozin (100 mg/kg) f'firien irġiel u nisa ziedu l-inċidenza ta' feokromoċitomi u tumuri tat-tubuli tal-kliewi. Abbażi ta' esponiment bl-AUC, in-NOEL ta' 30 mg/kg/kuljum għal feokromoċitomi u tumuri tat-tubuli tal-kliewi huwa madwar 4.5 drabi aktar mill-esponiment bid-doża klinika ta' kuljum ta' 300 mg. Imsejsa fuq studji mekkanistiċi qabel u waqt l-użu kliniku, tumuri taċ-ċellula ta' Leydig, tumuri tat-tubuli tal-kliewi u feokromoċitomi huma kkunsidrati li huma speċifiċi għall-firien. Tumuri tat-tubuli tal-kliewi u feokromoċitomi fil-firien ikkaġunati b'canagliflozin jidhru li huma kkawżati minn assorbiment hażin ta' karboidrati bħala konsegwenza ta' attività inibitorja ta' canagliflozin fuq SGLT1 tal-intestini fil-ġewwieni tal-firien; studji mekkanistiċi kliniċi ma urewx assorbiment hażin fil-bnedmin b'dozi ta' canagliflozin sa darbtejn aktar mill-ogħla doża klinika rrankomandata. It-tumuri taċ-ċellula ta' Leydig huma assoċjati ma' żieda 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 żdiedx f'pazjenti rġiel ikkurati b'canagliflozin.

Metformin

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

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

Canagliflozin/Metformin

Fi studju dwar l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-firien, metformin 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'dozi ta' 300/2000 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

150 mg/850 mg:
Macrogol (3350)
Polyvinyl alcohol
Talc
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide isfar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

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

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

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

Daqsijiet tal-pakkett:
1 x 20 pillola miksija b'rita
1 x 60 pillola miksija b'rita
180 (3 x 60) pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

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

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

EU/1/14/918/007 (20 pillola)
EU/1/14/918/008 (60 pillola)
EU/1/14/918/009 (180 pillola)

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 t'April 2014

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vokanamet 150 mg/1000 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Għal-lista ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

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

Għal pazjenti li mhumiex ikkontrollati b'mod xieraq b'metformin, id-doża tal-bidu rrakkomandata ta' Vokanamet għandha ttiprovdi 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 jinbada bl-istess doża totali ta' kuljum ta' canagliflozin u metformin li tkun diġà qed tittehd 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 jinbada 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-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (≥ 65 sena)

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).

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Għal pazjenti b'rata stmata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (eGFR - *estimated glomerular filtration rate*) minn 60 mL/min/1.73 m² sa < 90 mL/min/1.73 m² jew tneħħija tal-kreatinina (CrCl - *creatinine clearance*) minn 60 mL/min sa < 90 mL/min, mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Vokanamet m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-kliwi (eGFR < 60 mL/min/1.73m² jew CrCl < 60 mL/min) minhabba s-sustanza attiva metformin (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu mill-halq

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti (ara sezzjoni 6.1);
- Ketoaċidożi tad-dijabete, qabel koma tad-dijabete;
- Indeboliment moderat u qawwi tal-kliewi (pazjenti b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m² CrCl < 60 mL/min), (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4);
- Kundizzjonijiet akuti li għandhom il-possibbiltà li jibdlu l-funzjoni tal-kliewi bħal: deidratazzjoni, infezzjoni qawwija, xokk (ara sezzjoni 4.4);
- Mard akut jew kroniku li jista' jikkawża nuqqas ta' provvista ta' ossiġnu lit-tessuti bħal: insuffiċjenza kardijaka jew respiratorja, infart mijokardijaku riċenti, xokk;
- Indeboliment tal-fwied, intossikazzjoni akuta bl-alkoħol, alkoħoliżmu (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Ġenerali

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

Aċidożi lattika

Aċidożi lattika hija kumplikazzjoni metabolika rari, iżda serja (rata għolja ta' mwiet fin-nuqqas ta' kura fil-pront), li tista' ssehh minhabba akkumulazzjoni ta' metformin. Każijiet irrappurtati ta' aċidożi lattika f'pazjenti fuq metformin sehhew b'mod primarju f'pazjenti diabetiċi b'insuffiċjenza sinifikanti tal-kliewi. L-inċidenza ta' aċidożi lattika tista' u għandha titnaqqas ukoll permezz ta' valutazzjoni ta' fatturi oħra assoċjati ta' riskju bħal dijabete mhux ikkontrollata tajjeb, ketożi, sawn fit-tul, xorb eċċessiv ta' alkoħol, indeboliment tal-fwied, u kwalunkwe kundizzjonijiet oħra assoċjati ma' nuqqas ta' provvista ta' ossiġnu.

Dijanjożi

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

Dan jista' jkun segwit minn qtugħ ta' nifs aċidotiku, uġiġh fl-addome, ipotermja u koma. Sejbiet dijanjoziċi tal-laboratorju huma pH tad-demm imnaqqsa, livelli ta' lactate fil-plażma aktar minn 5 mmol/L, u zieda fl-anion gap u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate. Jekk tkun issuspettata aċidożi metabolika, il-kura bil-prodott mediċinali għandha titwaqqaf u l-pazjent għandu jiddaħhal l-isptar immedjatament (ara sezzjoni 4.9). It-tobba għandhom jiġbdu l-attenzjoni tal-pazjenti dwar ir-riskju u dwar is-sintomi ta' aċidożi lattika.

Funzjoni tal-kliewi

Minhabba li metformin jitneħħa mill-kliewi, u l-akkumulazzjoni ta' metformin tista' tippreċipita aċidożi lattika, l-eGFR jew it-tneħħija tal-kreatinina għandhom jiġu determinati qabel il-bidu tal-kura u b'mod regolari minn hemm 'il quddiem:

- tal-anqas darba fis-sena f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi
- tal-anqas minn tnejn sa erba' darbiet fis-sena f'pazjenti b'eGFR (tneħħija tal-kreatinina) fil-limitu l-baxx tan-normal u f'pazjenti anzjani

Tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi f'pazjenti anzjani hija frekwenti u mingħajr sintomi. Għandu jkun hemm kawtela speċjali f'sitwazzjonijiet fejn il-funzjoni tal-kliewi tista' tiġi indebolita; per eżempju

meta tinbeda terapija kontra l-pressjoni għolja jew terapija dijuretika u meta tinbeda kura b' medičina kontra l-infjammazzjoni li mhix steroid (NSAID - *non-steroidal anti-inflammatory drug*).

Għoti ta' sustanza ta' kuntrast bil-jodju

L-għoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast bil-jodju fi studji radjoloġiċi jistgħu jwasslu għal insuffiċjenza tal-kliewi. Dan jista' jinduci akkumulazzjoni ta' metformin li tista' żżid ir-riskju għal aċidożi lattika. Vokanamet għandu jitwaqqaf qabel, jew meta jsir it-test u ma jergax jinbeda sa 48 siegħa wara, u għandu jinbeda biss wara li l-funzjoni tal-kliewi tkun għet evalwata mill-ġdid u nstabt li hija normali (ara sezzjoni 4.5).

Kirurgija

Minhabba li Vokanamet fih metformin, it-terapija għandha titwaqqaf 48 siegħa qabel kirurgija elettiva b'anestesija ġenerali, fis-sinsla jew peridurali. It-terapija tista' tinbeda mill-ġdid mhux qabel 48 siegħa wara l-kirurgija jew wara li tinbeda mill-ġdid in-nutrizzjoni mill-halq u għandu jinbeda biss jekk jiġi stabbilit li l-funzjoni tal-kliewi hija normali.

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*) jinduci diuresi 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) deheru b'mod aktar komuni bid-doża ta' 300 mg kuljum u sehhew l-aktar frekwenti fl-ewwel tliet xhur (ara sezzjoni 4.8).

Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti fejn tnaqqis fil-pressjoni ikkawżat minn canagliflozin jista' jkun ta' riskju għalihom, bħal f'pazjenti magħrufa li għandhom mard tal-qalb, pazjenti li qegħdin 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 tġieb, u b'mod mhux frekwenti kien jehtieg twaqqif tal-kura b'canagliflozin. (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandu jingħatalhom parir biex jirrappurtaw 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 qegħdin 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-kliewi), 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, ġew irrappurtati fi provi kliniċi u wara t-tqeghid fis-suq 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-demem. Mhuwiex magħruf jekk huwiex aktar probabbli li DKA issehh b'dożi oghla ta' canagliflozin.

Ir-riskju ta' ketoacidożi tad-dijabete għandu jitqies f'każ ta' sintomi mhux speċifiċi bħal nawsja, rimettar, anoreksja, ugiġh 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-demm tagħhom.

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

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

Qabel jinbada canagliflozin, għandhom jitqiesu fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu jippredisponu għal ketoacidożi.

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-gdid 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 gewx stabbiliti u canagliflozin m'għandux jintuża għat-trattament ta' pazjenti b'dijabete tat-tip 1. Dejta limitata minn provi kliniċi tissuggerixxi li DKA issehħ bi frekwenza komuni meta pazjenti b'dijabete tat-tip 1 jiġu ttrattati b'inibituri ta' SGLT2.

Livelli oġhla ta' ematokrit

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

Anzjani (età ≥ 65 sena)

Pazjenti anzjani jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' tnaqqis fil-volum, għandhom aktar mnejn li jkunu kkurati b'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 kandidjaşi vulvovaginali fin-nisa u balanite jew balanopostite fl-irġiel fi provi kliniċi b'canagliflozin (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti rġiel u nisa bi storja ta' infezzjonijiet mikotiċi tal-ġenitali kellhom aktar mnejn jiżviluppaw infezzjoni. Balanite jew balanopostite sehhet primarjament f'pazjenti rġiel mhux ċirkonċiżi. F'ċirkustanzi rari, kienet irrappurtata fimosi u xi drabi saret ċirkonċizzjoni. 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.

Insuffiċjenza tal-qalb

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

Stimi tal-awrina fil-laboratorju

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

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

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

CANAGLIFLOZIN

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Dijuretiċi

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

Canagliflozin mhuwiex irrakkomandat biex jintuża f'pazjenti li qed jiehdu diuretiċi *loop*.

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

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

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Effetti ta' prodotti mediċinali ohra fuq canagliflozin

Il-metabolizmu ta' canagliflozin iseħħ 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-mediċini), kien osservat tnaqqis ta' 51% u 28% fl-esponiment sistemiku (żona taħt il-kurva, AUC - *area under the curve*) għal canagliflozin u fl-oghla konċentrazzjoni (C_{max}) ta' canagliflozin. Dan it-tnaqqis fl-esponiment għal canagliflozin jista' jnaqqas l-effikaċja.

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

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

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

Effetti ta' canagliflozin fuq prodotti mediċinali oħra

Digoxin

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

Dabigatran

L-effett tal-ghoti flimkien ta' canagliflozin (inibitur dghajjed ta' P-gp) fuq dabigatran etexilate (sottostrat ta' P-gp) ma ġiex studjat. Minhabba li konċentrazzjonijiet ta' dabigatran jistgħu jżiedu 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 wahda 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 mhumieq meqjusa rilevanti b'mod kliniku.

Ma tistax tiġi eskluża inibizzjoni ta' BCRP b'canagliflozin fil-livell tal-intestini u għalhekk tista' ssehh 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-halq (ethinyl estradiol u levonorgestrol), glibenclamide, paracetamol, hydrochlorothiazide, jew warfarin.

Interferenza bejn il-mediċina/test tal-laboratorju

Assaġġ 1,5-AG

Żidiet fit-tnehhija 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 smat il-kontroll glicemiku. Għalhekk, assaġġi ta' 1,5-AG m'għandhomx jintużaw għal stima ta' kontroll glicemiku f'pazjenti fuq Vokanamet. Għal aktar dettall, jista' jkun għaqli li tikkuntattja l-manifattur speċifiku tal-assaġġ 1,5-AG.

METFORMIN

Kombinazzjonijiet mhux irrakkomanadati

Alkohol

Hemm żieda fir-riskju ta' aċidożi lattika b'intossikazzjoni akuta bl-alkohol (b'mod partikolari f'każ ta' sawm, nuqqas ta' ikel jew indeboliment tal-fwied) 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 bil-jodju

L-ghoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast bil-jodju fi studji radjologiki jistghu jwasslu ghal insufficjenza tal-kliwi li jwassal ghal akkumulazzjoni ta' metformin u riskju ta' acidozi lattika. Ghalhekk, Vokanamet ghandu jitwaqqaf qabel, jew meta jsir it-test u ma jergax jinbeda sa 48 siegha wara, u ghandu jinbeda biss wara li l-funzjoni tal-kliwi tkun giet evalwata mill-gdid u nstabt li hija normali (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti medicinali katjonici

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

Kombinazzjonijiet li jeħtieġu prekawzjonijiet għall-użu

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 jibaxxu 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*) jistghu jżidu r-riskju ta' acidozi lattika assoċjata ma' metformin.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

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

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

Treddigh

Ma saru l-ebda studji bis-sustanzi kkombinati attivi ta' Vokanamet f'annimali li qed iredgħu. Mhux magħruf jekk canagliflozin u/jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika/tossikoloġika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' canagliflozin/metaboliti fil-halib, kif ukoll effetti medjati b'mod farmakoloġiku fi frieh ta' firien li qed jitreddgħu u f'firien żgħażaġħ esposti għal canagliflozin (ara sezzjoni 5.3). Metformin huwa eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħar. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Vokanamet m'għandux jintuża waqt it-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 mizjuda mal-insulina jew ma' sustanza li tikkawza t-tnixxija tal-insulina, u ghar-riskju oghla ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum, bhal ma huwa sturdament mal-waqqaf (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'10,285 pazjent bid-dijabete tat-tip 2, inkluż 5,151 pazjent ikkurati b'canagliflozin flimkien ma' metformin. Barra dan, sar studju ta' 18-il gimgha tal-fazi 2 double-blind u kkontrollat bi placebo b'ghoti tad-doża darbtejn kuljum (canagliflozin 50 mg jew 150 mg bhala terapija mizjuda ma' metformin 500 mg) f'279 pazjent li fih 186 pazjent kienu kkurati b'canagliflozin bhala terapija mizjuda 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 mizjuda 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 stmata l-każijiet avversi rappurtati sabiex jigu identifikati reazzjonijiet avversi (ara tabella 1) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

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

Tabella 1: Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi (MedDRA) minn studji kkontrollati bi placebo^a u mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Klassi tas-sistemi u tal-organi Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
komuni ħafna	Ipoglicemija meta moghti flimkien mal-insulina jew sulphonylurea
mhux komuni	Deidratazzjoni*
rari	Ketoacidozi tad-dijabete**
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
mhux komuni	Sturdament mal-waqqaf*, Sinkope*
<i>Disturbi vaskulari</i>	
mhux komuni	Pressjoni baxxa*, Pressjoni baxxa ortostatika*

<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	
komuni	Stitikezza, Ghatx ^b , Dardir
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	
mhux komuni	Raxx ^c , Urtikarja
Mhux magħruf	Angjoedema ^d
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
mhux komuni	Ksur fl-ghadam ^e
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>	
komuni	Polijurja jew Pollakijurja ^f , Infezzjoni fl-apparat tal-awrina (pijelonefrite u urosepsis ġew rapportati wara t-tqeghid fis-suq)
mhux komuni	Insuffiċjenza tal-kliewi (l-aktar fil-kuntest ta' tnaqqis fil-volum)
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	
komuni ħafna	Kandidjasi vulvovaginali ^{**} , ^g
komuni	Balanite jew balanopostite ^{**} , ^h
<i>Investigazzjonijiet</i>	
komuni	Dislipidemija ⁱ , Żieda fl-ematokrit ^{**} , ^j
mhux komuni	Żieda fil-kreatinina fid-dem ^{**} , ^k , Żieda fil-urea fid-dem ^{**} , ^l , Żieda fil-potassium fid-dem ^{**} , ^m , Żieda fil-phosphate fid-dem ⁿ

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

** Ara sezzjoni 4.4.

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

^b Ghatx jinkludi t-termini ghatx, halq xott, u polidipsja.

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

^d Abbażi ta' esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq b' canagliflozin.

^e Ksur fl-ghadam kien irrappurtat f' 0.7% u 0.6% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbel ma' 0.3% għall-plaċebo. Ara s-sezzjoni ksur fl-ghadam taht għal aktar informazzjoni.

^f Polijurja jew pollakijurja jinkludu t-termini polijurja, pollakijurja, urgenza biex wiehed jagħmel l-awrina, nokturja, u zieda fl-ammont tal-awrina.

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

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

ⁱ Żidiet perċentwali medji mil-linja bazi għal canagliflozin 100 mg u 300 mg *versus* plaċebo, rispettivament, kienu kolesteroli totali 3.4% u 5.2% *versus* 0.9%; kolesteroli HDL 9.4% u 10.3% *versus* 4.0%; kolesteroli LDL 5.7% u 9.3% *versus* 1.3%; kolesteroli mhux HDL 2.2% u 4.4% *versus* 0.7%; trigliceridi 2.4% u 0.0% *versus* 7.6%.

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

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

^l Bidliet perċentwali medji mil-linja bazi tan-nitroġenu mill-urea fid-dem kienu 17.1% u 18.0% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 2.7% għall-plaċebo.

^m Bidliet perċentwali medji mil-linja bazi fil-potassium fid-dem kienu 0.5% u 1.0% għal canagliflozin 100 mg u 300 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' 0.6% għall-plaċebo.

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

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum

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

baxxa ortostatika, pressjoni baxxa, deitrazzjoni, u sinkope) kienet 1.2% għal canagliflozin 100 mg darba kuljum, 1.3% għal canagliflozin 300 mg darba kuljum, u 1.1% għall-placebo. L-inċidenza bil-kura ta' canagliflozin fiż-żewġ studji kkontrollati b'mod attiv kienet tixbah lil dik bil-mediċini li tqabblu miegħu.

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

Biex jiġu stmati l-fatturi ta' riskju għal dawn ir-reazzjonijiet avversi, saret analiżi kollettiva akbar (N=9,439) ta' pazjenti minn tmien studji kkontrollati tal-fażi 3 li ġabret 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, l-inċidenzi kienu 3.2% fuq canagliflozin 100 mg darba kuljum u 8.8% fuq canagliflozin 300 mg darba kuljum meta mqabbla ma' 4.7% fil-grupp ta' kontroll. Għal pazjenti b'eGFR minn 30 mL/min/1.73 m² sa < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi jew CrCl minn 30 sa < 60 mL/min, l-inċidenzi kienu 4.8% fuq canagliflozin 100 mg darba kuljum u 8.1% fuq canagliflozin 300 mg darba kuljum meta mqabbla ma' 2.6% fil-grupp ta' kontroll. F'pazjenti ≥ 75 sena, l-inċidenzi kienu 4.9% fuq canagliflozin 100 mg darba kuljum u 8.7% fuq canagliflozin 300 mg darba kuljum meta mqabbla ma' 2.6% fil-grupp ta' kontroll (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

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

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

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

Infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali

Kandidjasi vulvovaginali (inkluż vulvovaginite u infezzjoni vulvovaginali mikotika) kienet irrappurtata f'10.4% u 11.4% tal-pazjenti nisa kkurati b'canagliflozin 100 mg darba kuljum u canagliflozin 300 mg darba kuljum, rispettivament, meta mqabbla ma' 3.2% f'pazjenti nisa kkurati bi placebo. Il-biċċa l-kbira tar-rapporti ta' kandidjasi vulvovaginali seħhew waqt l-ewwel erba' xhur ta' kura b'canagliflozin. Fost pazjenti nisa li kienu qed jieħdu 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).

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

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina kienu rrappurtati b'mod aktar frekwenti għal canagliflozin 100 mg u 300 mg darba kuljum (5.9% versus 4.3%, rispettivament) meta mqabbla ma' 4.0% bi placebo. Il-

biċċa l-kbira tal-infezzjonijiet kienu hfiyf sa moderati bl-ebda zieda fl-okkorrenza ta' reazzjonijiet avversi serji. L-individwi rrispondew għal kura standard filwaqt li komplew bil-kura b'canagliflozin.

Ksur fl-ghadam

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (età ≥ 65 sena)

F'analizi kollettiva ta' tmien studji kkontrollati bi placebo u b'mod attiv, il-profil ta' sigurtà f'pazjenti anzjani kien generalment 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'inċidenzi ta' 4.9%, 8.7%, u 2.6% meta kienu fuq canagliflozin 100 mg darba kuljum, canagliflozin 300 mg darba kuljum, u fil-grupp ta' kontroll, rispettivament. Kien irrappurtat tnaqqis fl-eGFR (-3.6% u -5.2%) b'canagliflozin 100 mg u canagliflozin 300 mg, rispettivament, meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll (-3.0%) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Metformin

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

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

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

^a Kura fit-tul b'metformin giet assoċjata ma' tnaqqis fl-assorbiment tal-vitamina B₁₂, li b'mod rari hafna jista' jwassal għal defiċjenza sinifikanti b'mod kliniku ta' vitamina B₁₂ (eż., anemija megaloblastika).

^b Sintomi gastrointestinali bħal nawsja, rimettar, dijarea, uġiħ fl-addome u telf t'aptit isehhu b'mod aktar frekwenti waqt il-bidu tal-kura u fil-biċċa l-kbira tal-kazijiet jgħaddu wahedhom.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi ssuspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Canagliflozin

Doži wahdiet 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 kommittanti 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.

Terapija

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 mhuwex mistenni li jintneħha permezz ta' dijalisi mill-peritoneu.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jintużaw fid-dijabete, kombinazzjonijiet ta' mediċini mill-ħalq li jbaxxu z-zokkor fid-demm. 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, mahruġ 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-demm. 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 tfigħi ukoll dijuresi osmotika, bl-effett dijuretiku li jwassal għal tnaqqis fil-pressjoni sistolika tad-demm; iż-żieda fil-UGE twassal għal telf ta' kaloriġi 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 mhallta fi studji kliniċi b'canagliflozin.

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

METFORMIN

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

Metformin jista' jaħdem permezz ta' tliet mekkanizmi:

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

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

Fil-bniedem, b'mod indipendenti mill-azzjoni tiegħu fuq il-glicemija, metformin għandu effetti favorevoli fuq il-metaboliżmu tax-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-trigliceridi.

Effetti farmakodinamiċi ta' canagliflozin

Wara dożi waħdiet u hafna dożi ta' canagliflozin mill-halq lill-pazjenti b'dijabete tat-tip 2, kienu osservati tnaqqis fl-RT_G li jiddependi mid-doża u żidiet 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' ipoglicemija 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-tnehhija 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.

Effikaċja klinika u sigurtà

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-bijoequivalenza ta' Vokanamet għal canagliflozin u metformin mogħtija flimkien bħala pilloli individwali intweriet f'individwi f'saħħithom.

CANAGLIFLOZIN

Total ta' 10,285 pazjent b'dijabete tat-tip 2 pparteċipaw f'dis'a 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-razz tal-pazjenti li rċevew canagliflozin kienet 72% Bojod, 16% Asjatiċi, 4% Suwed, u 8% gruppi ohra. Sittax fil-mija (16%) tal-pazjenti kienu ta' dixxendenza Spanjola. Madwar 58% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-pazjenti kellhom età globali medja ta' 59.6 sena (medda minn 21 sena sa 96 sena), bi 3,082 pazjent li kellhom ≥ 65 sena u 510 pazjenti li kellhom ≥ 75 sena. Tmienja u hamsin fil-mija (58%) tal-pazjenti kellhom inidiċi tal-massa tal-gisem (BMI - *body mass index*) ta' ≥ 30 kg/m².

Studji kkontrollati bi placebo

Canagliflozin gie studjat b'hala, terapija doppja ma' metformin, terapija doppja ma' wiehed mis-sulphonylureas, terapija tripla ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas, terapija tripla ma' metformin u pioglitazone, b'hala terapija miżjuda mal-insulina u b'hala monoterapija (tabella 3). 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-gisem u fil-pressurejoni sistolika meta mqabbla ma' placebo.

Tabella 3: Riżultati ta' effikaċja minn studji kliniċi kkontrollati bi placebo^a

Terapija doppja ma' metformin (26 ġimgha)			
	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 bażi (medja)	8.13	8.13	8.12
Bidla mil-linja bażi (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 bażi (medja) f'kg	93.5	93.5	90.8
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-2.1	-2.6	-0.7
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-1.4 ^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 bażi (medja)	8.33	8.27	8.20
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-0.63	-0.72	0.01
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (95% CI)	-0.65 ^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 bażi (medja) f'kg	96.9	96.7	97.7
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-1.8	-2.3	0.1
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (97.5% CI)	-1.9 ^b (-2.2; -1.5)	-2.4 ^b (-2.8; -2.0)	N/A ^c

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

^b p<0.001 meta mqabbel ma' plaċebo.

^c Ma jghoddx f'dan il-każ.

^d Canagliflozin bhala terapija miżjuda mal-insulina (ma' prodotti mediċinali ohra li jbaxxu l-glukożju jew minghajrhom).

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

Studju assenjat wera li l-ġhoti ta' dozi ta' canagliflozin 50 mg u 150 mg darbtejn kuljum bhala terapija doppja flimkien ma' metformin ipprođu riżultati sinifikanti b'mod kliniku u statistiku meta mqabbel mal-plaċebo 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 4.

Tabella 4: Riżultati ta' effikaċja minn studju kliniku kkontrollat bi plaċebo 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-ahhar osservazzjoni fl-istudju.

^b p<0.001 meta mqabbel ma' plaċebo.

^c Ma jghoddx f'dan il-każ.

^d p=0.013 meta mqabbel ma' plaċebo.

Studji kkontrollati b'mod attiv

Canagliflozin gie mqabbel ma' glimepiride bhala terapija doppja ma' metformin u mqabbel ma' sitagliptin bhala terapija tripla ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas (tabella 5). Canagliflozin 100 mg darba kuljum bhala terapija doppja ma' metformin ipproduca tnaqqis jixxiebah fl-HbA_{1c} mil-linja bazi u t-300 mg pproduciat tnaqqis superjuri ($p < 0.05$) fl-HbA_{1c} meta mqabbla ma' glimepiride, biex b'hekk wera li ma kienx inferjuri. Proporzjon izghar ta' pazjenti kkurati b'canagliflozin 100 mg darba kuljum (5.6%) u canagliflozin 300 mg darba kuljum (4.9%) kellhom tal-inqas episodju/każ wiehed ta' ipoglicemija fuq perjodu ta' 52 ġimgħa ta' kura meta mqabbel mal-grupp ikkurat b'glimepiride (34.2%). Fi studju li qabbel canagliflozin 300 mg darba kuljum ma' sitagliptin 100 mg darba kuljum f'terapija tripla ma' metformin u wiehed mis-sulphonylureas, canagliflozin wera tnaqqis mhux inferjuri ($p < 0.05$) u superjuri ($p < 0.05$) f'HbA_{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-pessjoni sistolika meta mqabbla kemm ma' glimepiride kif ukoll ma' sitagliptin.

Tabella 5: 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 bażi (medja)	7.78	7.79	7.83
Bidla mil-linja bażi (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 bażi (medja) f'kg	86.8	86.6	86.6
% ta' bidla mil-linja bażi (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 bażi (medja)	8.12		8.13
Bidla mil-linja bażi (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 bażi (medja) f'kg	87.6		89.6
% ta' bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	-2.5		0.3
Differenza minn sitagliptin (medja aġġustata) (95% CI)	-2.8 ^d (-3.3; -2.2)		N/A ^c

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

^b $p < 0.05$.

^c Ma jghoddx f'dan il-każ.

^d $p < 0.001$.

Popolazzjonijiet speċjali

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

Pazjenti akbar fl-età

Total ta' 714-il pazjent li kellhom ≥ 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 glicemiku 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).

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-halq 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-halq, meta mqabbel ma' placebo, naqqas il-glukożju wara l-ikel (PPG - *postprandial glukożju*) mill-linja bażi b' -1.5 mmol/L sa -2.7 mmol/L għal canagliflozin 100 mg darba kuljum u -2.1 mmol/L sa -3.5 mmol/L għal 300 mg darba kuljum, rispettivament, minhabba tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-glukożju qabel l-ikel u tnaqqis ta' hrug 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 komputerizzata tal-addome (CT - *computed tomography*) għal stima tal-kompożizzjoni tal-ġisem urew li madwar żewġ terzi tat-telf ta' piż b'canagliflozin kien minhabba telf ta' massa tax-xaħam b'ammonti jixxiebh u telf ta' xaħam tal-vixxri u minn taħt il-ġilda tal-addome. Mitejn u haxx-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-xaħam meta mqabbel ma' placebo. Ma kien hemm l-ebda tibdil ta' sinifikat fid-densità tal-ghadam fiż-żoni tat-trabekuli u tal-kortiċi.

Sigurtà kardjovaskulari

Saret meta-analiżi interim speċifikata minn qabel ta' każijiet kardjovaskulari kbar iġġudikati fl-istudji kliniċi ta' fażijiet 2 u 3 f'9,632 pazjent b'dijabete tat-tip 2, inkluż 4,327 pazjent (44.9%) b'mard kardjovaskulari jew b'riskju oghli ta' mard kardjovaskulari li qed jipparteċipaw fi studju kardjovaskulari li għadu għaddej. Il-proporzjon ta' periklu għall-iskop finali primarju kkombinat (żmien għall-każ ta' mewt kardjovaskulari, puplesija mhux fatali, infart mijokardjaku mhux fatali, u

angina mhux stabbli fejn il-persuna jkollha bżonn tiddahhal l-isptar) għal canagliflozin (iż-żewġ dożi flimkien) *versus* il-komparaturi attivi u placebo kkombinati kien 0.91 (95% CI: 0.68; 1.22); għalhekk, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' żieda fir-riskju kardjovaskulari b'canagliflozin meta mqabbel mal-komparaturi. Il-proporzjonijiet ta' periklu għad-dożi ta' 100 mg u 300 mg darba kuljum kienu jixxiebhu.

Pressjoni

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

Pazjenti b'HbA_{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 f'HbA_{1c} (mhux aġġustat bi placebo) ta' -2.13% u -2.56% mil-linja bażi għal canagliflozin 100 mg u 300 mg darba kuljum, rispettivament.

METFORMIN

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

- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kwalunkwe kumplikazzjoni marbuta mad-dijabete fil-grupp ta' metformin (29.8 każ/1,000 sena ta' pazjent) *versus* id-dieta wahedha (43.3 każ/1,000 sena ta' pazjent), $p=0.0023$, u *versus* il-gruppi kkombinati ta' monoterapija b'sulphonylurea u insulina (40.1 każ/1,000 sena ta' pazjent), $p=0.0034$
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kwalunkwe mortalità marbuta mad-dijabete: metformin 7.5 każ/1,000 sena ta' pazjent, dieta wahedha 12.7 każ/1,000 sena ta' pazjent, $p=0.017$
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' mortalità totali: metformin 13.5 każ/1,000 sena ta' pazjent *versus* dieta wahedha 20.6 każ/1,000 sena ta' pazjent, ($p=0.011$), u *versus* il-gruppi kkombinati ta' monoterapija b'sulphonylurea u insulina 18.9 każ/1,000 sena ta' pazjent ($p=0.021$)
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' infart mijokardjaku: metformin 11-il każ/1,000 sena ta' pazjent, dieta wahedha 18-il każ/1,000 sena ta' pazjent, ($p=0.01$).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati 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/1000 mg, 150 mg/850 mg, u 150 mg/1000 mg huma bijoekwivalenti għal għoti ta' dożi li jaqblu magħhom ta' canagliflozin flimkien ma' metformin bħala pilloli individwali.

L-għoti ta' Vokanamet 150 mg/1000 mg mal-ikel ma wassal għall-ebda bidla fl-esponiment totali għal canagliflozin. Ma kien hemm l-ebda bidla fl-AUC ta' metformin; madankollu, il-medja tal-ogħla konċentrazzjoni ta' metformin fil-plażma naqset b'16% meta nġhata mal-ikel. Gie osservat dewmien fil-hin biex tintlahaq l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma għaž-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 jingħata

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 wahda ta' 100 mg u 300 mg mill-ħalq f'individwi f'saħħithom, canagliflozin gie assorbit malajr, bl-ogħla 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 wahda fil-vina f'individwi f'saħħithom kienet 119-il litru, li tissuggerixxi distribuzzjoni estensiva fit-tessuti. Canagliflozin jintrabat b'mod estensiv mal-proteini fil-plażma (99%), l-aktar mal-albumina. L-irbit mal-proteini huwa indipendenti mill-konċentrazzjonijiet ta' canagliflozin fil-plażma. L-irbit mal-proteini tal-plażma ma jinbidilx b'mod sinifikanti f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied.

Bijotransformazzjoni

O-glukuronidazzjoni hija r-rotta prinċipali ta' tnehhija 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 oghla minn dawk terapewtiċi. Ma kien osservat l-ebda effett kliniku rilevanti fuq CYP3A4 *in vivo* (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Wara għoti ta' doża wahda 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 tnehhiet fl-awrina, l-biċċa l-kbira bħala metaboliti O-glukuronajd (30.5%). Inqas minn 1% mid-doża tnehhiet bħala canagliflozin mhux mibdul fl-awrina. Tnehhija mill-kliewi tad-doži ta' 100 mg u 300 mg ta' canagliflozin kienet fuq medda minn 1.30 mL/min sa 1.55 mL/min.

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

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Studju *open-label*, b'doża wahda 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'saħħithom. 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 fl-aħħar stadju ta' mard tal-kliwi (ESRD - *end-stage renal 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'saħħithom, l-AUC ta' canagliflozin fil-plażma żdied b'madwar 17%, 63%, u 50% f'individwi b'indeboliment hafif, moderat u qawwi tal-kliwi, rispettivament, iżda kien jixxiebah f'individwi b'ESRD u individwi f'saħħithom.

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

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied, il-medja geometrika tal-proporzjonijiet għas- $C_{\max}$ u l-AUC $_{\infty}$ ta' canagliflozin kienet 107% u 110%, rispettivament, f'individwi b'Child-Pugh tal-klassi A (indeboliment hafif tal-fwied) u 96% u 111%, rispettivament, f'individwi b'indeboliment tal-fwied Child-Pugh tal-klassi B (moderat) wara għoti ta' doża wahda ta' 300 mg ta' canagliflozin.

Dawn id-differenzi mhumiex meqjusa li għandhom sinifikat kliniku.

Anzjani (età $\geq$ 65 sena)

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

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sarux studji biex jikkarakterizzaw il-farmakokinetika ta' canagliflozin f'pazjenti tfal.

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

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

METFORMIN

Assorbiment

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

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

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

L-ikel inaqqas kemm minn metformin jiġi assorbit u jdewwem f'tit l-assorbiment tiegħu. Wara għoti mill-ħalq 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-ħin biex tintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijiex magħrufa.

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Studju b'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 diabetiċi li rċievew doži ripetuti ta' 500 mg darbtejn kuljum għal 14-il jum. Dan għandu rilevanza klinika limitata minhabba li d-doża hija titrata b'mod individwali msejsa fuq il-kontroll glicemiku.

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

Canagliflozin

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn 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-għadam metatarsali f'esponimenti sistemiċi ta' 73 darba u 19-il darba oghla mill-esponimenti kliniċi bid-doži ta' 100 mg u 300 mg. Mhux magħruf jekk dewmien fl-ossifikazzjoni jistax jiġi attribwit għall-effetti ta' canagliflozin fuq l-omeostasi tal-kalċju osservata f'firien adulti.

Fi studju ta' żvilupp qabel u wara t-twelid, canagliflozin mogħti lill-firien nisa mill-jum 6 ta' ġestazzjoni sa jum 20 ta' treddigh wassal għal tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-frieħ irġiel u nisa b'dozi > 30 mg/kg/jum (esponimenti ta' ≥ 5.9 darbjet 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 1 sa jum 90 wara t-twelid ma weriex żieda fis-sensittività meta tqabbel mal-effetti osservati fil-firien adulti. Madankollu, ġiet innutata dilatazzjoni tal-pelvi tal-kilwa f'livell fejn ma jigi Osservat l-Ebda Effett (NOEL - *No Observed Effect Level*) b'esponimenti ta' 2.4 drabi aktar u 0.6 drabi aktar mill-esponimenti kliniċi b'dozi ta' 100 mg u 300 mg, rispettivament, u ma marritx kompletament lura għan-normal fi żmien il-perjodu ta' madwar xahar ta' rkupru. Sejbiet persistenti fil-kliewi tal-firien żgħażaġh jistgħu wisq probabbli jiġu attribwiti għal tnaqqis fil-hila tal-kilwa tal-far li qed tiżviluppa li timmaniġġa ż-żidiet fil-volumi tal-awrina minhabba canagliflozin, għaliex il-maturazzjoni funzjonali tal-kilwa tal-far tkompli sejra sal-età ta' 6 ġimghat.

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

Metformin

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

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

Canagliflozin/Metformin

Fi studju dwar l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-firien, metformin 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'dozi ta' 300/2000 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

150 mg/1000 mg:
Macrogol (3350)
Polyvinyl alcohol
Talc
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide aħmar (E172)
Iron oxide iswed (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

Daqsijiet tal-pakkett:
1 x 20 pillola miksija b'rita
1 x 60 pillola miksija b'rita
180 (3 x 60) pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

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

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

EU/1/14/918/010 (20 pillola)
EU/1/14/918/011 (60 pillola)
EU/1/14/918/012 (180 pillola)

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 t'April 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

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

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa 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-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

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

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

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

Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg canagliflozin, u 850 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg canagliflozin, u 1000 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg canagliflozin, u 850 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg canagliflozin, u 1000 mg metformin hydrochloride.

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

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

10. 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)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 pillola)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 pillola)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 pillola)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 pillola)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 pillola)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 pillola)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 pillola)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 pillola)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 pillola)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 pillola)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 pillola)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**TIKKETTA TAL-FLIXKUN****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg canagliflozin, u 850 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg canagliflozin, u 1000 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg canagliflozin, u 850 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg canagliflozin, u 1000 mg metformin hydrochloride.

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

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**TIKKETTA (tal-pakkett b'hafna)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg canagliflozin, u 850 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 50 mg canagliflozin, u 1000 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg canagliflozin, u 850 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola miksija b'rita fiha canagliflozin hemihydrate, ekwivalenti għal 150 mg canagliflozin, u 1000 mg metformin hydrochloride.

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

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

10. 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)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 pillola)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 pillola)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 pillola)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

canagliflozin/metformin hydrochloride

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

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Vokanamet u għalxiex jintuża

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

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

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

X'inhidijabete tat-tip 2?

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

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Vokanamet

Tihux Vokanamet

- jekk inti allergiku ghal canagliflozin, metformin jew ghal xi sustanza ohra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti ghandek problemi fil-kliewi jew fil-fwied
- jekk inti ghandek infezzjoni qawwiya
- jekk tlift hafna ilma minn gismek (deidratazzjoni), eż. minhabba dijarea li damet jew li kienet qawwiya, jew jekk inti rremettejt hafna drabi wara xulxin
- jekk ghandek pre-koma tad-dijabete
- jekk ghandek ketoacidozi tad-dijabete (komplikazzjoni tad-dijabete b'zokkor gholi fid-demm, telf ta' piz f'daqqa, thossok imdardar/ra [nawsja], jew tirremetti)
- jekk dan l-ahhar tak attack tal-qalb jew ghandek problemi severi biċ-ċirkulazzjoni tad-demm, bhal 'xokk' jew diffikultà bit-tehid tan-nifs
- jekk tixrob l-alkohol b'mod eċċessiv (kuljum jew inkella minn żmien ghal żmien)
- jekk inti ghandek jew dan l-ahhar kellek insufficjenza tal-qalb.

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- dwar dak li tista' tagħmel biex tevita d-deidrazzjoni
- jekk inti ghandek dijabete tat-tip 1 (il-ġisem tieghek ma jipproduci l-ebda insulina). Vokanamet m'għandux jintuża biex jikkura din il-kundizzjoni.
- jekk ikollok telf ta' piz f'daqqa, thossok imdardar/ra jew tirremetti, ikollok uġiġh fl-istonku, għatx eċċessiv, tehid tan-nifs mghaġġel 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-gharaq tieghek, ikkuntattja tabib jew l-eqreb sptar minnufih. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjali ta' "ketoacidozi tad-dijabete" – problema li jista' jkollok mid-dijabete minhabba zieda fil-livelli ta' "sustanzi marbuta mal-ke-ton" fl-awrina jew fid-demm, li jidhru fit-testijiet. Ir-riskju li tiżviluppa ketoacidozi tad-dijabete jista' jżiddied minn sawm fit-tul, konsum eċċessiv ta' alkohol, deidratazzjoni, tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina, jew zieda fil-htieġa tal-insulina minhabba operazzjoni serja jew mard serju.
- jekk inti qatt kellek mard serju tal-qalb jew jekk inti għaddietek puplesija
- jekk inti qiegħed fuq medicini biex ibaxxulek il-pessjoni (medicini kontra l-pessjoni għolja) jew qatt kellek pessjoni baxxa. Aktar informazzjoni hija mogħtija taħt f'"Medicini ohra u Vokanamet".

Funzjoni tal-kliewi

Il-kliewi tieghek se jiġu ttestjati b'test tad-demm qabel ma inti tibda u waqt li inti tkun qed tiehu din il-medicina.

Oqghod attent ghal effetti sekondarji

Acidozi lattika hija emergjenza medika u għandha tiġi kkurata fi sptar. Jekk thoss xi whud mis-sinjali ta' acidozi lattika li jinkludu thossok imdardar/ra (nawsja) jew tirremetti, uġiġh fl-istonku, dgħufija severa, bughawwiġijiet fil-muskoli, telf ta' piz mingħajr spjegazzjoni, tehid tan-nifs mghaġġel, jew thoss il-bard jew ma thossokx komdu, **waqqaf Vokanamet immedjatament u kkuntattja tabib jew mur fl-eqreb sptar mill-ewwel.** Ara sezzjoni 4

Operazzjonijiet u raġġi X

Għid lit-tabib tieghek li qed tiehu Vokanamet jekk inti:

- se tagħmel operazzjoni b'anestezija generali, mis-sinsla jew peridurali. Jista' jkun li jkollok tieqaf tiehu Vokanamet għal xi jiem qabel u wara l-operazzjoni.
- se tiehu raġġi X fejn se tiġi injettat b'kulur. Inti se jkollok bżonn tieqaf tiehu Vokanamet qabel, jew fil-hin tar-raġġi X u għal jumejn jew aktar wara. Qabel ma terġa' tiehu Vokanamet, għandha tiġi ttestjata l-funzjoni tal-kliewi tieghek.

It-tabib tieghek se jiddeċiedi jekk ghandekx bżonn xi kura ohra biex tikkontrolla z-zokkor fid-demm tieghek waqt li tkun waqaft tiehu Vokanamet. Huwa importanti li inti ssegwi l-istruzzjonijiet tat-tabib tieghek b'attenzjoni.

Glukożju fl-awrina

Minhabba l-mod kif jahdem canagliflozin, l-awrina tieghek se taghti riżultat pożittiv ghaz-zokkor (glukożju) waqt li inti tkun fuq din il-medicina.

Tfal u adolexxenti

Vokanamet mhuwiex rrakkomanadat għal tfal u adolexxenti ta' taht it-18-il sena.

Medicini ohra u Vokanamet

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tkun ser tiehu xi medicina ohra. Dan minhabba li din il-medicina tista' taffettwa l-mod li bih jahdmu xi medicini ohra. Barra minn hekk, xi medicini ohra jistghu jaffettwaw il-mod li bih tahdem din il-medicina.

B'mod partikolari, għid lit-tabib tieghek jekk inti qed tiehu kwalunkwe wahda mill-medicini li ġejjin:

- insulina jew xi sulphonylurea (bħal glimepiride jew glipizide) għad-dijabete – it-tabib tieghek jista' jkun irid inaqqaslek id-doża biex jevita li l-livell taz-zokkor fid-demm tieghek jitbaxxa wisq (ipoglicemija)
- medicini li jintużaw biex ibaxxulek il-pessjoni (medicini kontra l-pessjoni għolja), inkluż dijuretiċi (medicini użati biex jitnehhew livelli ta' ilma żejjed fil-ġisem, magħrufin ukoll bħala pilloli tal-“pipi”) minhabba li din il-medicina tista' wkoll tbaxxilek il-pessjoni billi tneħhi livelli ta' ilma żejjed mill-ġisem. Sinjali possibbli li inti qed titlef wisq fluwidu minn ġismek huma elenkati taht “Deitrazzjoni” f'sezzjoni 4.
- St. John's wort (medicina magħmula mill-hxejjex li tintuża biex tikkura depressjoni)
- carbamazepine, phenytoin, jew phenobarbital (medicini li jintużaw biex jikkontrollaw l-aċċessjonijiet)
- efavirenz jew ritonavir (medicina li tintuża biex tikkura infezzjoni bl-HIV)
- rifampicin (antibijotiku li jintuża biex jikkura t-tuberkulozi)
- cholestyramine (medicina li tintuża biex tnaqqas il-livelli tal-kolesterol fid-demm). 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-demm tieghek jista' jkollu bżonn jiġi ċċekkjat jekk dawn jittiehdu ma' Vokanamet.
- dabigatran (medicina li traqqaq id-demm biex tnaqqas ir-riskju li jifforma tagħqid tad-demm)
- medicini li fihom l-alkohol. Ara s-sezzjoni, “Vokanamet mal-alkohol”.
- sustanzi ta' kuntrast bil-jodju (medicini wżati waqt raġġi X). Ara s-sezzjoni, “Operazzjonijiet u raġġi X”.
- cimetidine (medicina użata biex tikkura problemi fl-istonku)
- kortikosteroidi (jintużaw biex jikkuraw varjetà ta' kundizzjonijiet, bħal infjammazzjoni qawwiya fil-ġilda jew fl-ażma) li jingħataw mill-ħalq, bħala injezzjoni jew li jingħibdu man-nifs
- agonisti ta' beta 2 (bħal salbutamol jew terbutaline) li jintużaw għall-kura tal-ażma.

Vokanamet mal-alkohol

Evita li tikkonsma ammonti kbar ta' alkohol, jew medicini li fihom l-alkohol meta tiehu din il-medicina. Dan minhabba li jekk tiehu wisq alkohol inti tkun f'riskju akbar li jingemgħalek l-aċidu lattiku fid-demm (aċidożi lattika). Dan x'aktarx li jseħh aktar jekk inti diġà tkun sajjem, ma tikolx biżżejjed, jew għandek problemi fil-fwied. Ara s-sezzjoni, “Oqgħod attent għal effetti sekondarji” u s-sezzjoni 4.

Tqala u treddigh

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

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

M'ghandekx tiehu din il-mediċina jekk inti qed tredda'. Kellem lit-tabib tieghek dwar jekk tiqafx tiehu din il-mediċina jew tiqafx tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Vokanamet m'ghandu l-ebda effett jew ftit li xejn ghandu effett fuq il-hila biex issuq vettura, rota, u tuża ghoddod jew thaddem magni. Madankollu, kienu rrappurtati sturdament jew mejt, li jistghu jaffettwaw il-hila biex issuq vettura, rota, jew tuża ghoddod jew thaddem magni.

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

3. Kif għandek tiehu Vokanamet

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

Kemm għandek tiehu

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

Kif għandek tiehu din il-mediċina

- Ibla' l-pillola shiha ma' mill-anqas nofs tazza ilma.
- L-aħjar li tiehu l-pillola tieghek ma' ikla. Dan inaqqaslek iċ-ċans ta' taqlib fl-istonku.
- Ipprova hu l-pillola fl-istess hin kuljum. Dan jgħinek biex tiftakar tohdha.
- Jekk it-tabib tieghek 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 tieghek jista' jordnalek Vokanamet flimkien ma' mediċinali ohra li tbaxxi l-glukożju. Ftakar hu l-mediċini kollha kif qallek it-tabib tieghek biex tikseb l-aħjar riżultati għal saħħtek.

Dieta u eżerċizzju

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

Jekk tiehu Vokanamet aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Vokanamet

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

Jekk tieqaf tiehu Vokanamet

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

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

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

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

Acidoži lattika (rari hafna, tista' taffettwa sa persuna wahda minn kull 10,000)

- wisq acidu lattiku fid-demm tiegħek (acidoži lattika). Dan jgħri aktar ta' spiss f'persuni bi problemi fil-kliewi. Acidoži lattika tista' tiġi kkawżata wkoll minn tehid eċċessiv ta' alkohol jew sawm fit-tul.

Sinjali possibbli ta' acidoži lattika huma:

- thossok imdardar (nawsja) jew tirremetti
- uġiġh fl-istonku
- dgħufija severa
- bughawwiġijiet fil-muskoli
- telf ta' piż mingħajr spjegazzjoni
- tehid tan-nifs mghaġġel
- thoss il-bard jew ma thossokx komdu.

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

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

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

Sinjali possibbli ta' deidratazzjoni huma:

- itik mejt jew thossok stordut/a
- tintilef minn sensik (hass hażin) jew thossok stordut/a jew ihossok hażin meta tqum bilwieqfa
- haġq xott hafna jew iwahhal, thossok bil-ghatx hafna
- thossok dgħajjed hafna jew ghajjen
- tghamel ftit jew ma tagħmilx awrina
- qalb thabbat tghaġġel.

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

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

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

- zieda fil-livelli ta' "sustanzi marbuta mal-ke-ton" fl-awrina jew fid-demm tiegħek
- telf ta' piż f'daqqa
- thossok imdardar jew tirremetti
- uġiġh fl-istonku
- għatx eċċessiv
- tehid tan-nifs mghaġġel u fil-fond
- konfużjoni
- xejra ta' nġhas jew gheja mhux tas-soltu
- nifs b'riha helwa, toġhma helwa jew toġhma ta' metall f'haġek jew riha differenti fl-awrina jew fl-gharaq tiegħek.

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

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

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

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

Sinjali possibbli ta' livell baxx ta' zokkor fid-demm 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-demm u x'għandek tagħmel jekk ikollok xi wiehed mis-sinjali t'hawn fuq.

Effetti sekondarji ohra meta tiehu canagliflozin wahdu:

Komuni hafna

- infezzjoni bil-ħmira fil-vagina.

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

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

Mhux komuni

- raxx jew gilda ħamra – dawn jistghu jkunu bil-ħakk u jinkludu ħotob imqabbza, tnixxija ta' fluwidu jew infafet
- horriqija
- testijiet tad-demm jistghu juru tibdil marbut mal-funzjoni tal-kliewi (żieda fil-kreatinina jew fil-urea) jew żieda fil-potassium
- testijiet tad-demm jistghu juru żieda fil-livell ta' fosfat fid-demm tiegħek
- ksur fl-għadam.
- insuffiċjenza tal-kliewi (l-aktar bħala konsegwenza ta' wisq telf ta' fluwidu mill-gisem tiegħek).

Mhux magħruf

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

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Vokanamet

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

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

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

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

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini 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 50 mg ta' canagliflozin u 850 mg ta' metformin hydrochloride.
 - Kull pillola ta' 50 mg/1000 mg fiha 50 mg ta' canagliflozin u 1000 mg ta' metformin hydrochloride.
 - Kull pillola ta' 150 mg/850 mg fiha 150 mg ta' canagliflozin u 850 mg ta' metformin hydrochloride.
 - Kull pillola ta' 150 mg/1000 mg fiha 150 mg ta' canagliflozin u 1000 mg ta' metformin hydrochloride.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - Qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose, hypromellose, croscarmellose sodium, u magnesium stearate.
 - Kisja tar-rita:
 - pilloli ta' 50 mg/850 mg: macrogol (3350), polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide (E 171), iron oxide aħmar (E172) u iron oxide iswed (E172).
 - pilloli ta' 50 mg/1000 mg: macrogol (3350), polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide (E 171), iron oxide isfar (E172), u iron oxide aħmar (E172).
 - pilloli ta' 150 mg/850 mg: macrogol (3350), polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide (E 171), u iron oxide isfar (E172).
 - pilloli ta' 150 mg/1000 mg: macrogol (3350), polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide (E 171), iron oxide aħmar (E172) u iron oxide iswed (E172).

Kif jidher Vokanamet u l-kontenut tal-pakkett

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

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-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-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

United Kingdom

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

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

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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