

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vokanamet 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película  
Vokanamet 50 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película  
Vokanamet 150 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película  
Vokanamet 150 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Vokanamet 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene canagliflozina hemihidrato, equivalente a 50 mg de canagliflozina y 850 mg de hidrocloreuro de metformina.

#### *Excipiente(s) con efecto conocido*

Cada comprimido contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio; esto es, esencialmente “exento de sodio” (ver sección 6).

### Vokanamet 50 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene canagliflozina hemihidrato, equivalente a 50 mg de canagliflozina y 1000 mg de hidrocloreuro de metformina.

#### *Excipiente(s) con efecto conocido*

Cada comprimido contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio; esto es, esencialmente “exento de sodio” (ver sección 6).

### Vokanamet 150 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene canagliflozina hemihidrato, equivalente a 150 mg de canagliflozina y 850 mg de hidrocloreuro de metformina.

#### *Excipiente(s) con efecto conocido*

Cada comprimido contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio; esto es, esencialmente “exento de sodio” (ver sección 6).

### Vokanamet 150 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene canagliflozina hemihidrato, equivalente a 150 mg de canagliflozina y 1000 mg de hidrocloreuro de metformina.

#### *Excipiente(s) con efecto conocido*

Cada comprimido contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio; esto es, esencialmente “exento de sodio” (ver sección 6).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

### Vokanamet 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido de color rosa, con forma de cápsula, de 20 mm de longitud, recubierto con película y con “CM” grabado en una cara y “358” en la otra.

#### Vokanamet 50 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido de color beige, con forma de cápsula, de 21 mm de longitud, recubierto con película y con “CM” grabado en una cara y “551” en la otra.

#### Vokanamet 150 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido de color amarillo pálido, con forma de cápsula, de 21 mm de longitud, recubierto con película y con “CM” grabado en una cara y “418” en la otra.

#### Vokanamet 150 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido de color morado, con forma de cápsula, de 22 mm de longitud, recubierto con película y con “CM” grabado en una cara y “611” en la otra.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Vokanamet está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio:

- en pacientes no suficientemente controlados con las dosis máximas toleradas de metformina en monoterapia
- en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, en pacientes no suficientemente controlados con metformina y estos medicamentos
- en pacientes ya tratados con la combinación de canagliflozina y metformina en comprimidos distintos.

Para consultar los resultados de los ensayos respecto a las combinaciones, los efectos en el control glucémico y los acontecimientos cardiovasculares, así como las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

#### Adultos con función renal normal (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] $\geq 90$ ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

La dosis de Vokanamet como tratamiento para reducir la glucosa se debe individualizar dependiendo del tratamiento que ya esté recibiendo el paciente, su eficacia y su tolerabilidad, administrando la dosis diaria recomendada de 100 mg o 300 mg de canagliflozina y sin exceder la dosis máxima diaria recomendada de metformina oral.

#### En pacientes que no logren un control glucémico adecuado con la dosis máxima tolerada de metformina

En pacientes que no logren un control adecuado con metformina, la dosis inicial recomendada de Vokanamet debe contener 50 mg de canagliflozina dos veces al día más la dosis de metformina que ya estén recibiendo o la dosis más próxima que se considere terapéuticamente adecuada. En pacientes que toleren una dosis de Vokanamet con 50 mg de canagliflozina y que necesiten un mayor control glucémico, la dosis se podrá aumentar a Vokanamet con 150 mg de canagliflozina dos veces al día (ver más adelante y sección 4.4).

En pacientes que ya estén tomando canagliflozina y metformina en comprimidos distintos

En pacientes que ya estén tomando canagliflozina y metformina en comprimidos distintos, Vokanamet se debe iniciar con la misma dosis diaria total de canagliflozina y metformina que estén recibiendo o la dosis más próxima de metformina que se considere terapéuticamente apropiada.

Antes de que el paciente cambie a Vokanamet, se debe considerar un ajuste de la dosis de canagliflozina (añadida a la dosis óptima de metformina).

En pacientes que toleren Vokanamet con 50 mg de canagliflozina y que necesiten un mayor control glucémico, se puede considerar un aumento de la dosis a Vokanamet con 150 mg de canagliflozina.

Se debe tener cuidado cuando se aumenta la dosis de Vokanamet con 50 mg de canagliflozina a 150 mg de canagliflozina en pacientes  $\geq 75$  años de edad, pacientes con enfermedad cardiovascular conocida u otros pacientes para quienes la diuresis inicial inducida por canagliflozina suponga un riesgo (ver sección 4.4). En pacientes con signos de depleción del volumen, se recomienda corregir esta alteración antes de iniciar el tratamiento con Vokanamet (ver sección 4.4).

Cuando Vokanamet se usa como tratamiento complementario con insulina o un secretagogo de la insulina (p. ej., una sulfonilurea), se puede considerar una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver secciones 4.5 y 4.8).

Poblaciones especiales

*Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad)*

La metformina se elimina en parte por el riñón, por lo que Vokanamet se debe usar con precaución a medida que aumenta la edad debido a la mayor probabilidad de que los pacientes de edad avanzada presenten una disminución de la función renal. Es necesario vigilar periódicamente la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a metformina, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Se debe tener en cuenta el riesgo de depleción del volumen con canagliflozina (ver secciones 4.3 y 4.4).

*Insuficiencia renal*

Vokanamet está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe  $< 30$  ml/min) (ver sección 4.3).

Se debe evaluar la TFGe antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

La dosis diaria máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4) antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Si no se dispone de la dosis adecuada de Vokanamet, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

TFGe ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Metformina	Canagliflozina
60-89	La dosis máxima diaria es de 3.000 mg Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	La máxima dosis diaria total es 300 mg.

45-59	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	Canagliflozina no se debe iniciar. Pacientes que toleran canagliflozina pueden continuar su uso hasta una dosis diaria máxima total de 100 mg.
30-44	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	No se debe administrar canagliflozina.
< 30	Metformina está contraindicada.	Canagliflozina no ha sido estudiada en insuficiencia renal grave.

#### *Insuficiencia hepática*

Vokanamet está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática debido al principio activo metformina (ver secciones 4.3 y 5.2). No se dispone de experiencia clínica con Vokanamet en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y eficacia de Vokanamet en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

##### Administración por vía oral

Vokanamet se debe tomar oralmente dos veces al día con las comidas para reducir los efectos adversos gastrointestinales no deseados de metformina. Los comprimidos se deben tragar enteros.

Si se omite una dosis, se debe tomar tan pronto como el paciente se acuerde salvo que sea ya el momento de la dosis siguiente en cuyo caso el paciente se deberá saltar la dosis omitida y tomar el medicamento a la siguiente hora programada.

#### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética);
- Precoma diabético;
- Insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min) (ver secciones 4.2 y 4.4);
- Trastornos agudos que puedan alterar la función renal como: deshidratación, infección grave, shock (ver sección 4.4);
- Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular como: insuficiencia cardiaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock;
- Insuficiencia hepática, intoxicación etílica aguda, alcoholismo (ver secciones 4.2 y 4.5).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y antiinflamatorios no esteroideos [AINEs]) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver secciones 4.3 y 4.5).

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ( $< 7,35$ ), niveles de lactato plasmático aumentados ( $> 5$  mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

El riesgo de acidosis láctica se debe considerar en el caso de que aparezcan síntomas inespecíficos como calambres musculares con trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia grave.

### Función renal

Se debe evaluar la TFGe antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces, ver sección 4.2. La metformina está contraindicada en pacientes con TFG  $< 30$  ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal ver sección 4.3.

La disminución de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomática. Se recomienda especial precaución en situaciones en las que se pueda alterar la función renal; por ejemplo, al iniciar un tratamiento con un antihipertensivo o diurético y cuando se inicia tratamiento con un AINE.

La eficacia de canagliflozina es dependiente de la función renal y la eficacia es reducida en pacientes con insuficiencia renal moderada y posiblemente ausente en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2).

En pacientes con TFGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o un CrCl  $< 60$  ml/min, se notificó una incidencia mayor de reacciones adversas asociadas con depleción de volumen (por ejemplo mareos posturales, hipotensión ortostática, hipotensión), particularmente con la dosis de 300 mg. Además, en estos pacientes fueron notificados más casos relacionados con potasio elevado y aumentos más acusados de creatinina en suero y nitrógeno uréico en sangre (BUN, por sus siglas en inglés) (ver sección 4.8).

Por tanto, la dosis de canagliflozina se debe limitar a 100 mg diarios en pacientes con TFGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl  $< 60$  ml/min y canagliflozina no se debe usar en pacientes con TFGe  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl  $< 45$  ml/min (ver sección 4.2). Canagliflozina no se ha estudiado en insuficiencia renal grave (TFGe  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl  $< 30$  ml/min) o enfermedad renal en fase terminal (ERT).

### Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver secciones 4.2 y 4.5.

### Cirugía

La metformina se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

### Uso en pacientes con riesgo de reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen

Debido a su mecanismo de acción, canagliflozina induce la diuresis osmótica al aumentar la excreción urinaria de glucosa (EUG), con lo que puede reducir el volumen intravascular y disminuir la presión sanguínea (ver sección 5.1). En estudios clínicos controlados de canagliflozina, se observaron más frecuentemente aumentos de las reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen (p. ej., mareo postural, hipotensión ortostática o hipotensión) con la dosis diaria de 300 mg de canagliflozina y ocurrieron con mayor frecuencia en los tres primeros meses (ver sección 4.8).

Se debe tener precaución en pacientes en los que una bajada en la presión sanguínea inducida por canagliflozina pueda suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pacientes con terapia antihipertensiva con antecedentes de hipotensión, pacientes con diuréticos o pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) (ver secciones 4.2 y 4.8).

Debido a la depleción del volumen, se observaron descensos medios generalmente pequeños de la TFGe durante las 6 primeras semanas después de iniciar el tratamiento con canagliflozina. En pacientes con propensión a una mayor depleción del volumen intravascular según lo descrito anteriormente, se observaron a veces mayores reducciones de la TFGe (> 30%), que posteriormente mejoraron y rara vez obligaron a interrumpir el tratamiento con canagliflozina (ver sección 4.8).

Se debe indicar a los pacientes que informen si presentan síntomas de depleción del volumen. Canagliflozina no está recomendada para su uso en pacientes que reciben diuréticos del asa (ver sección 4.5) o con volumen deplecionado, p.ej., debido a enfermedad aguda (como enfermedad gastrointestinal).

Para los pacientes que estén recibiendo Vokanamet, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (como una enfermedad gastrointestinal), se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (p.ej., exploración física, medición de la presión sanguínea, pruebas analíticas incluidas pruebas de la función renal) y de los electrolitos séricos. Se puede considerar la interrupción temporal del tratamiento con Vokanamet en pacientes que desarrollen depleción del volumen durante el tratamiento con Vokanamet hasta que se corrija la alteración. Si se interrumpe el tratamiento, se debe considerar una monitorización de la glucosa más frecuente.

### Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2, incluyendo canagliflozina. En un número de casos, la presentación de la enfermedad fue atípica con sólo un aumento moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si la CAD es más probable que ocurra con dosis más altas de canagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Los pacientes deben ser evaluados de cetoacidosis inmediatamente si tienen lugar estos síntomas, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes en los que se sospecha o se ha diagnosticado CAD, se debe interrumpir el tratamiento con Vokanamet inmediatamente.

El tratamiento se debe interrumpir en pacientes que son hospitalizados para una cirugía mayor o por enfermedad médica aguda grave. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con Vokanamet puede ser restablecido cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y la enfermedad del paciente se haya estabilizado.

Antes de administrar Vokanamet, se deben considerar antecedentes del paciente que puedan predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que puedan presentar un mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva de células beta funcionales (p.ej. pacientes con diabetes tipo 2 con bajo péptido C o diabetes autoinmune latente del adulto (LADA, por sus siglas en inglés) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con síntomas que indican restricción de ingesta de alimentos o deshidratación grave, pacientes para quienes las dosis de insulina se han reducido y pacientes con aumento de la necesidad de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores de SGLT2 se deben usar con precaución en estos pacientes.

El restablecimiento del tratamiento con un inhibidor de SGLT2 en pacientes con CAD no se recomienda a menos que se identifique y resuelva otro factor desencadenante claro.

La seguridad y eficacia de canagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no han sido establecidas y Vokanamet no debe ser usado para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Datos limitados de estudios clínicos sugieren que la CAD ocurre frecuentemente cuando pacientes con diabetes tipo 1 son tratados con inhibidores de SGLT2.

#### Amputaciones en miembros inferiores

En ensayos clínicos a largo plazo con canagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 con enfermedad cardiovascular establecida (ECV) o al menos 2 factores de riesgo de ECV, se ha observado un aumento de aproximadamente dos veces el riesgo de amputación en miembros inferiores (principalmente dedos de los pies y mediopié) en pacientes tratados con canagliflozina (ver sección 4.8). Como no se ha establecido un mecanismo subyacente, se desconocen los factores de riesgo para amputación, aparte de los factores de riesgo generales.

Antes de iniciar el tratamiento con Vokanamet, se deben considerar los antecedentes del paciente que puedan aumentar el riesgo de amputación. Como medidas de prevención, se debe considerar monitorizar cuidadosamente a los pacientes con un mayor riesgo de tener casos de amputación y advertir a los pacientes sobre la importancia del cuidado preventivo rutinario de los pies y del mantenimiento de una adecuada hidratación. También se puede valorar interrumpir el tratamiento con Vokanamet en aquellos pacientes que desarrollen eventos que pueden preceder a la amputación tales como úlceras en la piel de extremidades inferiores, infección, osteomielitis o gangrena.

#### Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Vokanamet e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

#### Hematocrito elevado

Se observó aumento del hematocrito con el tratamiento de canagliflozina (ver sección 4.8); por tanto, se debe monitorizar de manera cuidadosa en pacientes que ya tengan el hematocrito elevado.

### Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años de edad)

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen, es más probable que sean tratados con diuréticos y presenten un deterioro de la función renal. En pacientes de  $\geq 75$  años de edad, se notificó una mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen (p. ej., mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión) con el tratamiento de canagliflozina. Además, en estos pacientes se notificaron descensos más acusados de la TFGe (ver secciones 4.2 y 4.8).

### Infecciones micóticas genitales

Debido a la inhibición del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) que se asocia a un aumento de la EUG, en estudios clínicos con canagliflozina se notificaron casos de candidiasis vulvovaginal en mujeres y casos de balanitis o balanopostitis en varones (ver sección 4.8). Los pacientes varones y mujeres con antecedentes de infecciones micóticas genitales tuvieron una mayor probabilidad de contraer una infección. La balanitis o la balanopostitis afectó principalmente a pacientes varones no circuncidados y en algunos casos ocasionó fimosis y/o circuncisión. La mayoría de las infecciones micóticas genitales se trataron con antifúngicos tópicos, tanto por prescripción de un profesional sanitario como por automedicación mientras continuaba el tratamiento con Vokanamet.

### Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase III de la New York Heart Association (NYHA) es limitada y no existe experiencia en estudios clínicos con canagliflozina en la clase IV de la NYHA.

### Análisis de orina

Debido al mecanismo de acción de la canagliflozina, los pacientes que estén tomando Vokanamet darán positivo a glucosa en el análisis de orina.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios farmacocinéticos de interacción farmacológica con Vokanamet; sin embargo, estos estudios se han realizado con los principios activos por separado (canagliflozina y metformina). La administración conjunta de canagliflozina (300 mg una vez al día) y metformina (2.000 mg una vez al día) no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la canagliflozina ni de la metformina.

### Canagliflozina

#### Interacciones farmacodinámicas

##### Diuréticos

Canagliflozina puede potenciar el efecto de los diuréticos y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección 4.4).

No se recomienda el uso de canagliflozina en pacientes que están recibiendo diuréticos del asa.

##### Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, pueden causar hipoglucemia. Por tanto, cuando estos medicamentos se usan en combinación con Vokanamet, puede que sea necesario utilizar una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia (ver secciones 4.2 y 4.8).

## Interacciones farmacocinéticas

### Efectos de otros medicamentos en canagliflozina

Canagliflozina se metaboliza principalmente vía glucuronidación mediada por la UDP glucuronosil transferasa 1A9 (UGT1A9) y 2B4 (UGT2B4). Canagliflozina es transportada por la glucoproteína P (gp-P) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Los inductores enzimáticos (como hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], rifampicina, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, ritonavir, efavirenz) pueden hacer que se reduzca la exposición a canagliflozina. Tras la coadministración de canagliflozina con rifampicina (un inductor de diversos transportadores activos y enzimas metabolizadoras de medicamentos), se observaron una disminución del 51% y el 28% en la exposición sistémica (área bajo la curva, AUC) y la concentración máxima ( $C_{max}$ ) de canagliflozina. Estos descensos en la exposición a canagliflozina pueden reducir su eficacia.

Cuando se tenga que administrar un inductor combinado de estas enzimas UGT y proteínas transportadoras conjuntamente con canagliflozina, se deberán vigilar los niveles de glucemia para evaluar la respuesta a canagliflozina. En el caso de que se tenga que combinar un inductor de estas enzimas UGT con canagliflozina se podrá considerar un aumento de la dosis a Vokanamet 150 mg dos veces al día si los pacientes están tolerando canagliflozina 50 mg dos veces al día y requieren un control glucémico adicional (ver secciones 4.2 y 4.4).

La colestiramina puede reducir potencialmente la exposición a canagliflozina. La dosificación de canagliflozina debe tener lugar al menos 1 hora antes o 4-6 horas después de la administración de un secuestrador del ácido biliar para minimizar posibles interferencias con su absorción.

Los estudios de interacción sugieren que la farmacocinética de canagliflozina no se ve alterada por metformina, hidroclorotiazida, anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), ciclosporina y/o probenecid.

### Efectos de canagliflozina sobre otros medicamentos

#### *Digoxina*

La combinación de canagliflozina 300 mg una vez al día durante 7 días con una dosis única de digoxina 0,5 mg seguida de 0,25 mg diarios durante 6 días produjo un aumento del 20% en el AUC y un aumento del 36% en la  $C_{max}$  de la digoxina, probablemente por inhibición de la gp-P. Se ha observado que canagliflozina inhibe la gp-P *in vitro*. Se debe vigilar adecuadamente a los pacientes que tomen digoxina u otros glucósidos cardiacos (p. ej., digitoxina).

#### *Dabigatrán*

El efecto de la administración concomitante de canagliflozina (un inhibidor débil de la gp-P) con dabigatrán etexilato (sustrato de la gp-P) no se ha estudiado. Las concentraciones de dabigatrán pueden aumentar en presencia de canagliflozina, por lo que se debe vigilar al paciente (para detectar signos de sangrado o anemia) cuando se administre dabigatrán en combinación con canagliflozina.

#### *Simvastatina*

La combinación de canagliflozina 300 mg una vez al día durante 6 días con una dosis única de simvastatina (sustrato de CYP3A4) 40 mg produjo un aumento del 12% en el AUC y del 9% en la  $C_{max}$  de la simvastatina y un aumento del 18% en el AUC y del 26% en la  $C_{max}$  del ácido de simvastatina. Los aumentos de las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes.

No se puede descartar una inhibición de la BCRP por canagliflozina a nivel intestinal y por tanto podría aumentar la exposición para medicamentos transportados por la BCRP, p. ej., ciertas estatinas como la rosuvastatina y algunos medicamentos anticancerosos.

En estudios de interacción, canagliflozina en estado estacionario no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de metformina, anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), gliburida, paracetamol, hidroclorotiazida o warfarina.

### Medicamentos/ Interferencias con análisis de laboratorio

#### Ensayo 1,5-AG

Aumentos en la excreción urinaria de glucosa con canagliflozina pueden disminuir falsamente los niveles de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) y hacer medidas de 1,5-AG no fiables en la evaluación del control glucémico. Por tanto, el análisis 1,5-AG no se debe usar para evaluar el control glucémico en pacientes tratados con Vokanamet. Para más información se aconseja contactar con el fabricante específico del ensayo 1,5-AG.

#### Metformina

### Uso concomitante no recomendado

#### Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática (ver sección 4.4). Se debe evitar el consumo de alcohol y de medicamentos que contengan alcohol.

#### Medios de contraste yodados

La administración intravascular de agentes de contraste yodados en estudios radiológicos puede causar insuficiencia renal, causando acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica. La administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver secciones 4.2 y 4.4.

#### Medicamentos catiónicos

Los medicamentos catiónicos que son eliminados mediante secreción tubular renal (p. ej., la cimetidina) pueden interactuar con la metformina al competir por los sistemas normales de transporte tubular renal. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales demostró que la cimetidina, administrada como 400 mg dos veces al día, aumentaba el AUC de la metformina en un 50% y la  $C_{max}$  en un 81%. Por tanto, se debe considerar una estrecha vigilancia del control glucémico, el ajuste de la dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes cuando se administren conjuntamente otros fármacos catiónicos que son eliminados mediante secreción tubular renal (ver secciones 4.4 y 5.1).

### Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y vías locales), los agonistas beta-2 y los diuréticos poseen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar controles más frecuentes de la glucosa en sangre, especialmente al inicio del tratamiento con este tipo de medicamentos. En caso necesario, se deberá ajustar la dosis de los medicamentos antihiperglucémicos durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando éste se interrumpa.

Por su capacidad para disminuir la función renal, los diuréticos (especialmente los diuréticos del asa) pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos relativos al uso de canagliflozina en monoterapia o Vokanamet en mujeres embarazadas. Estudios en animales con canagliflozina han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Existen datos limitados del uso de metformina en mujeres embarazadas que no indican un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales con metformina no indican efectos perjudiciales para el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

No se debe usar Vokanamet durante el embarazo. En caso de embarazo, el tratamiento con Vokanamet debe ser interrumpido.

##### Lactancia

No se han realizado estudios con animales lactantes tratados con la combinación de principios activos de Vokanamet. Se desconoce si canagliflozina y/o sus metabolitos pasan a la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado excreción de canagliflozina y/o de sus metabolitos en la leche, así como los efectos farmacológicamente mediados en crías lactantes y ratas jóvenes expuestas a canagliflozina (ver sección 5.3). Metformina se excreta en la leche materna humana en pequeñas cantidades. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Vokanamet no se debe usar durante la lactancia.

##### Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de Vokanamet sobre la fertilidad en seres humanos. No se han observado efectos de canagliflozina o metformina sobre la fertilidad en los estudios en animales (ver sección 5.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Vokanamet sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se debe alertar a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza Vokanamet en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina y sobre el riesgo elevado de reacciones adversas relacionadas con una depleción del volumen, como mareo postural (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Canagliflozina

##### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de canagliflozina fue evaluada en 18.248 pacientes con diabetes tipo 2, incluidos 13.791 pacientes tratados con canagliflozina en combinación con metformina. Se realizó además un estudio de fase 2, de 18 semanas de duración, doble ciego y controlado con placebo con la administración de dos dosis diarias (canagliflozina 50 mg o 150 mg como tratamiento complementario con metformina 500 mg) en 279 pacientes en los que 186 fueron tratados con canagliflozina como tratamiento complementario con metformina.

La evaluación principal de la seguridad y la tolerabilidad se basó en el análisis conjunto (N = 2.313) de cuatro estudios clínicos controlados con placebo de 26 semanas de duración (monoterapia y tratamiento en combinación con metformina, metformina y sulfonilurea, y metformina y pioglitazona). Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento fueron hipoglucemia en combinación con insulina o una sulfonilurea, candidiasis vulvovaginal, infección del tracto urinario, y poliuria o polaquiuria (es decir, frecuencia de micción). Las reacciones adversas que obligaron a interrumpir el tratamiento en  $\geq 0,5\%$  de todos los pacientes tratados con canagliflozina en estos estudios fueron candidiasis vulvovaginal (0,7% de las mujeres) y balanitis o balanopostitis (0,5% de los varones). Se realizaron otros análisis de seguridad (incluidos datos a largo plazo) a partir de los datos obtenidos durante todo el programa de canagliflozina (estudios controlados con placebo y con control activo) para evaluar los eventos adversos notificados e identificar reacciones adversas (ver tabla 1) (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas indicadas en la tabla 1 se basan en el análisis conjunto de los estudios controlados con placebo y con control activo descritos anteriormente. Las reacciones adversas notificadas tras la experiencia poscomercialización a nivel mundial de canagliflozina también se incluyen en esta tabla. Las reacciones adversas incluidas se clasifican según la frecuencia y sistema de clasificación de órganos. La frecuencia de las reacciones adversas se define mediante la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1: Tabla de reacciones adversas (MedDRA) de estudios controlados con placebo<sup>e</sup> y control activo<sup>e</sup> y de la experiencia poscomercialización**

Sistema de Clasificación de Órganos Frecuencia	Reacción adversa
<b><i>Infecciones e infestaciones</i></b>	
frecuencia no conocida	Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) <sup>d</sup>
<b><i>Trastornos del sistema inmunológico</i></b>	
raras	Reacción anafiláctica <sup>h</sup>
<b><i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i></b>	
muy frecuentes	Hipoglucemia en combinación con insulina o sulfonilurea <sup>c</sup>
poco frecuentes	Deshidratación <sup>a</sup>
raras	Cetoacidosis diabética <sup>b, h</sup>
<b><i>Trastornos del sistema nervioso</i></b>	
poco frecuentes	Mareo postural <sup>a</sup> , Síncope <sup>a</sup>
<b><i>Trastornos vasculares</i></b>	
poco frecuentes	Hipotensión <sup>a</sup> , Hipotensión ortostática <sup>a</sup>
<b><i>Trastornos gastrointestinales</i></b>	
frecuentes	Estreñimiento, Sed <sup>f</sup> , Náuseas
<b><i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i></b>	
poco frecuentes	Exantema <sup>g</sup> , Urticaria
rara	Angioedema <sup>h</sup>
<b><i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i></b>	
poco frecuentes	Fractura ósea <sup>i</sup>

<b><i>Trastornos renales y urinarios</i></b>	
frecuentes	Poliuria o Polaquiuria <sup>j</sup> , Infección del tracto urinario <sup>c</sup> (pielonefritis y urosepsis han sido notificadas tras su comercialización)
poco frecuentes	Fallo renal <sup>h</sup> (mayoritariamente en el caso de depleción de volumen)
<b><i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i></b>	
muy frecuentes	Candidiasis vulvovaginal <sup>b, k</sup>
frecuentes	Balanitis o balanopostitis <sup>b, l</sup>
<b><i>Exploraciones complementarias</i></b>	
frecuentes	Dislipidemia <sup>m</sup> , Aumento del hematocrito <sup>b, n</sup>
poco frecuentes	Aumento de la creatinina en sangre <sup>b, o</sup> , Aumento de la urea en sangre <sup>b, p</sup> , Aumento del potasio en sangre <sup>b, q</sup> , Aumento del fosfato en sangre <sup>r</sup>
<b><i>Procedimientos médicos y quirúrgicos</i></b>	
poco frecuentes	Amputaciones en miembros inferiores (principalmente dedos de los pies y mediopié) especialmente en pacientes con riesgo elevado de enfermedad cardíaca <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Asociado a depleción de volumen; ver sección 4.4 y descripción de la reacción adversa (RA) a continuación.

<sup>b</sup> Ver sección 4.4 y descripción de la RA a continuación.

<sup>c</sup> Ver descripción de RA a continuación.

<sup>d</sup> Ver la sección 4.4.

<sup>e</sup> Los perfiles de seguridad obtenidos en estudios pivotaes independientes (incluidos estudios en pacientes con insuficiencia renal moderada, pacientes de edad más avanzada [de  $\geq 55$  a  $\leq 80$  años de edad]; pacientes con un alto riesgo CV) fueron en general consistentes con las reacciones adversas que se indican en esta tabla.

<sup>f</sup> La sed incluye los términos de sed, sequedad de boca y polidipsia.

<sup>g</sup> El exantema incluye los términos de exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema prurítico, exantema pustular y exantema vesicular.

<sup>h</sup> En base a la experiencia poscomercialización con canagliflozina.

<sup>i</sup> Relacionado con fractura ósea; ver descripción de la RA a continuación.

<sup>j</sup> La poliuria o polaquiuria incluye los términos de poliuria, polaquiuria, urgencia en la micción, nocturia y aumento de la producción de orina.

<sup>k</sup> La candidiasis vulvovaginal incluye los términos de candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal, vulvovaginitis, infección vaginal, vulvitis e infección fúngica genital.

<sup>l</sup> La balanitis o balanopostitis incluye los términos de balanitis, balanopostitis, balanitis por Candida e infección fúngica genital.

<sup>m</sup> El porcentaje medio de aumento desde el valor basal para canagliflozina 100 mg y 300 mg *versus* placebo, respectivamente, fue de colesterol total 3,4% y 5,2% *versus* 0,9%; colesterol HDL 9,4% y 10,3% *versus* 4,0%; colesterol LDL 5,7% y 9,3% *versus* 1,3%; colesterol no HDL 2,2% y 4,4% *versus* 0,7%; triglicéridos 2,4% y 0,0% *versus* 7,6%.

<sup>n</sup> La variación media respecto al valor basal del hematocrito fue 2,4% y 2,5% para canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, comparado con el 0,0% para placebo.

<sup>o</sup> El porcentaje de la variación media respecto al valor basal de la creatinina fue 2,8% y 4,0% para canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, comparado con el 1,5 % para placebo.

<sup>p</sup> El porcentaje de la variación media respecto al valor basal del nitrógeno uréico en sangre fue 17,1% y 18,0% para canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, comparado con el 2,7% para placebo.

<sup>q</sup> El porcentaje de la variación media respecto al valor basal del potasio en sangre fue 0,5% y 1,0% para canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, comparado con el 0,6% para placebo.

<sup>r</sup> El porcentaje de la variación media respecto al valor basal del fosfato sérico fue 3,6% y 5,1% para canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, comparado con el 1,5% para placebo.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Amputaciones en miembros inferiores

En pacientes con diabetes tipo 2 que tenían enfermedad cardiovascular establecida o al menos dos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, canagliflozina se asoció con un aumento de aproximadamente dos veces el riesgo de amputación en miembros inferiores, según se observó en el programa integrado CANVAS, que comprendió CANVAS y CANVAS-R, dos ensayos de gran tamaño, a largo plazo, aleatorizados y controlados con placebo, en los que se evaluó a 10.134 pacientes. Se observó un desequilibrio ya en las primeras 26 semanas de tratamiento. Se realizó un seguimiento de los pacientes de CANVAS y CANVAS-R durante una media de 5,7 y 2,1 años respectivamente. Independientemente del tratamiento con canagliflozina o placebo, el riesgo de amputación fue mayor en los pacientes que en el momento inicial tenían antecedentes de amputación previa, enfermedad vascular periférica y neuropatía. El riesgo de amputación en miembros inferiores no fue dependiente de la dosis. Los resultados de amputaciones del programa integrado CANVAS se presentan en la tabla 2. En otros estudios de diabetes tipo 2 tratada con canagliflozina, que incluyeron 8.114 pacientes de población diabética general, no se observó diferencia en el riesgo de amputación en las extremidades inferiores en comparación con los grupos control.

**Tabla 2: Análisis integrado de amputaciones en CANVAS y CANVAS-R**

	<b>Placebo N = 4.344</b>	<b>Canagliflozina N = 5.790</b>
Número total de sujetos con acontecimientos, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Tasa de incidencia (por 100 sujetos/año)	0,34	0,63
HR (IC 95%) frente a placebo		1,97 (1,41; 2,75)
Amputación menor, n (%) <sup>*</sup>	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Amputación mayor, n (%) <sup>†</sup>	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Nota: La incidencia se basa en el número de pacientes con al menos una amputación y no en el número total de casos de amputación. El seguimiento de un paciente se calcula desde el Día 1 hasta la fecha de la primera amputación en ese paciente. Algunos pacientes sufrieron más de una amputación. El porcentaje de amputaciones menores y mayores se basa en el nivel más alto de amputación en cada paciente.

\* Dedos y mediopié.

† Tobillo, por debajo de la rodilla y por encima de la rodilla.

En los sujetos que sufrieron una amputación, los lugares más frecuentes (71%) fueron los dedos y el mediopié en los dos grupos de tratamiento (ver tabla 2). Se observaron con poca frecuencia amputaciones múltiples (algunas afectaron a los dos miembros inferiores), y en proporciones similares en ambos grupos de tratamiento.

Los acontecimientos médicos más frecuentemente asociados a la necesidad de amputación fueron infecciones del miembro inferior, úlcera de pie diabético, enfermedad arterial periférica y gangrena, en los dos grupos de tratamiento (ver sección 4.4).

### Reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen

En el análisis conjunto de cuatro estudios controlados con placebo de 26 semanas de duración, la incidencia de todas las reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen (p. ej., mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión, deshidratación y síncope) fue del 1,2% para canagliflozina 100 mg una vez al día, del 1,3% para canagliflozina 300 mg una vez al día y del 1,1% con placebo. La incidencia con el tratamiento de canagliflozina fue similar a la observada con los tratamientos de comparación, en los dos estudios controlados con tratamiento activo.

En uno de los estudios cardiovasculares específicos a largo plazo (CANVAS), en el cual los pacientes eran generalmente de mayor edad con una tasa más alta de complicaciones de la diabetes, las tasas de incidencia de reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen fueron de 2,3 con canagliflozina 100 mg; de 2,9 con canagliflozina 300 mg y de 1,9 con placebo, acontecimientos por 100 pacientes/año.

Para evaluar los factores de riesgo asociados a estas reacciones adversas, se realizó un análisis conjunto mayor (N = 12.441) de los pacientes de 13 estudios controlados de fase 3 y fase 4 incluyendo las dos dosis de canagliflozina. En este análisis conjunto, los pacientes que estaban recibiendo diuréticos del asa, los pacientes con una TFGe de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y los pacientes ≥ 75 años de edad tuvieron generalmente incidencias más elevadas de estas reacciones adversas. En los pacientes que estaban recibiendo diuréticos del asa, las tasas de incidencia fueron de 5,0 con canagliflozina 100 mg y 5,7 para canagliflozina 300 mg en comparación con 4,1 acontecimientos por 100 pacientes/año de exposición en el grupo control. En los pacientes con una TFGe basal de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, las tasas de incidencia fueron de 5,2 con canagliflozina 100 mg y 5,4 con canagliflozina en comparación con 3,1 acontecimientos por 100 pacientes/año de exposición en el grupo control. En pacientes ≥ 75 años de edad, las tasas de incidencia fueron de 5,3 con canagliflozina 100 mg y 6,1 con canagliflozina 300 mg en comparación con 2,4 acontecimientos por 100 pacientes/año de exposición en el grupo control (ver secciones 4.2 y 4.4).

En el estudio cardiovascular específico y el análisis conjunto mayor, no aumentaron el número de interrupciones del tratamiento con canagliflozina debidas a reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen y a reacciones adversas graves relacionadas con la depleción del volumen.

#### Tratamiento hipoglucémico complementario con insulina o secretagogos de la insulina

La frecuencia de hipoglucemia fue baja (aproximadamente del 4%) en los distintos grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo, cuando se utilizó en monoterapia o como tratamiento complementario a metformina. Cuando se añadió canagliflozina a la insulino terapia, se observó hipoglucemia en el 49,3%, 48,2% y 36,8% de los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg una vez al día, canagliflozina 300 mg una vez al día, y placebo, respectivamente, y se produjo hipoglucemia grave en el 1,8%, 2,7% y 2,5% de los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg una vez al día, canagliflozina 300 mg una vez al día, y placebo, respectivamente. Cuando se añadió canagliflozina al tratamiento con una sulfonilurea, se observó hipoglucemia en el 4,1%, 12,5% y 5,8% de los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg una vez al día, canagliflozina 300 mg una vez al día y placebo, respectivamente (ver secciones 4.2 y 4.5).

#### Infecciones micóticas genitales

Se notificó candidiasis vulvovaginal (incluyendo vulvovaginitis e infección micótica vulvovaginal) en el 10,4% y el 11,4% de las mujeres tratadas con canagliflozina 100 mg una vez al día y canagliflozina 300 mg una vez al día, respectivamente, en comparación con el 3,2% en las mujeres tratadas con placebo. La mayoría de los casos referidos de candidiasis vulvovaginal ocurrieron durante los primeros cuatro meses de tratamiento con canagliflozina. Entre las pacientes que recibieron canagliflozina, el 2,3% presentaron más de una infección. En total, el 0,7% de las pacientes interrumpieron el tratamiento con canagliflozina debido a candidiasis vulvovaginal (ver sección 4.4). En el programa CANVAS, la mediana de duración de la infección fue mayor en el grupo de canagliflozina en comparación con el grupo placebo.

Se produjo balanitis o balanopostitis candidiásica en pacientes varones con tasas de 2,98 y 0,79 acontecimientos por 100 pacientes/año con canagliflozina y placebo, respectivamente. Entre los pacientes varones que recibieron canagliflozina, el 2,4% presentaron más de una infección. La tasa de interrupción del tratamiento con canagliflozina debido a balanitis o balanopostitis candidiásica en pacientes varones fue de 0,37 acontecimientos por 100 pacientes/año. Se notificó fimosis con una incidencia de 0,39 y 0,07 acontecimientos por 100 pacientes/año con canagliflozina y placebo, respectivamente. Se realizaron circuncisiones con una tasa de 0,31 y 0,09 acontecimientos por 100 pacientes/año con canagliflozina y placebo, respectivamente (ver sección 4.4).

#### Infecciones del tracto urinario

Las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente con canagliflozina 100 mg y 300 mg una vez al día (5,9% frente a 4,3%, respectivamente) en comparación con el 4,0% con

placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas sin que aumentara la frecuencia de reacciones adversas graves. Los pacientes respondieron a los tratamientos habituales mientras continuaron con el tratamiento con canagliflozina.

### Fractura ósea

En un estudio cardiovascular (CANVAS) en el que se trataron 4.327 sujetos con enfermedad cardiovascular establecida o al menos dos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, las tasas de incidencia de todas las fracturas óseas adjudicadas fueron del 1,6; 1,8 y 1,1 por 100 pacientes/año de seguimiento con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente, con el desequilibrio de fractura ocurriendo inicialmente dentro de las primeras 26 semanas de terapia. En un segundo estudio cardiovascular (CANVAS-R) en el que se trataron 5.807 sujetos con enfermedad cardiovascular establecida o al menos dos factores de riesgo cardiovascular, las tasas de incidencia de todas las fracturas óseas adjudicadas fueron de 1,1 y 1,3 acontecimientos por 100 pacientes/año de seguimiento con canagliflozina y placebo, respectivamente. En otros estudios de diabetes tipo 2 con canagliflozina, que incluyeron una población general con diabetes de 8.114 pacientes, no se observó diferencia en el riesgo de fractura respecto al control. Las tasas de incidencia de todas las fracturas óseas adjudicadas fueron de 1,2 y 1,1 por 100 pacientes/año de seguimiento con canagliflozina y el control, respectivamente. Después de 104 semanas de tratamiento, canagliflozina no afectó negativamente a la densidad mineral ósea.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años de edad)*

En un análisis conjunto de 13 estudios controlados con placebo y con control activo, el perfil de seguridad de canagliflozina en pacientes de edad avanzada fue generalmente similar al de los pacientes más jóvenes. Los pacientes  $\geq 75$  años de edad tuvieron una incidencia mayor de reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen (como mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión) con tasas de incidencia de 5,3; 6,1 y 2,4 acontecimientos por 100 pacientes/año de exposición con canagliflozina 100 mg una vez al día, canagliflozina 300 mg una vez al día y en el grupo control, respectivamente. Se notificaron disminuciones de la TFGe (-3,4 y -4,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) con canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, en comparación con el grupo control (-4,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). La TFGe basal media fue de 62,5; 64,7 y 63,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en los grupos de canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y control, respectivamente (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### *Insuficiencia renal*

Los pacientes con una TFGe basal  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> presentaron una mayor incidencia de reacciones adversas asociadas a depleción del volumen (p. ej., mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión) con tasas de incidencia de 5,3; 5,1 y 3,1 acontecimientos por 100 pacientes/año de exposición con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg, y placebo, respectivamente (ver secciones 4.2 y 4.4).

La tasa de incidencia global de elevación del potasio sérico fue mayor en los pacientes con insuficiencia renal moderada con tasas de incidencia de 4,9; 6,1 y 5,4 acontecimientos por 100 pacientes/año de exposición con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente. En general, las elevaciones fueron transitorias y no precisaron ningún tratamiento específico.

En pacientes con insuficiencia renal moderada, se observaron elevaciones de la creatinina sérica de 9,2  $\mu$ mol/ y del BUN de aproximadamente 1,0 mmol/l con las dos dosis de canagliflozina. Las tasas de incidencia de mayores reducciones de la TFGe ( $> 30\%$ ) respecto al valor basal a lo largo del tratamiento fueron de 7,3; 8,1 y 6,5 acontecimientos por 100 pacientes/año de exposición con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente. En el momento del último valor posbasal, las tasas de incidencia de este tipo de reducciones fueron de 3,3 para los pacientes

tratados con canagliflozina 100 mg, 2,7 para canagliflozina 300 mg y 3,7 acontecimientos por 100 pacientes/año de exposición para placebo (ver sección 4.4).

Los pacientes tratados con canagliflozina presentaron una disminución inicial de la TFGe media, independientemente de la TFGe inicial. Después, la TFGe se mantuvo o aumentó gradualmente al continuar el tratamiento. La TFGe media volvió al valor inicial tras la interrupción del tratamiento, lo que sugiere que los cambios hemodinámicos pueden participar en estos cambios de la función renal.

#### Metformina

En la tabla 3 se presentan las reacciones adversas según la clasificación de órganos y sistemas y la categoría de frecuencia declarada por los pacientes que recibieron metformina en monoterapia y que no se observaron en los pacientes que recibieron canagliflozina. Las categorías de frecuencia se basan en la información contenida en la Ficha Técnica de la metformina.

**Tabla 3: Frecuencia de reacciones adversas causadas por la metformina e identificadas a partir de estudios clínicos y datos posteriores a la comercialización**

Sistema de Clasificación de Órganos Frecuencia	Reacción adversa
<b><i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i></b>	
muy raros	Acidosis láctica, deficiencia de vitamina B <sub>12</sub> <sup>a</sup>
<b><i>Trastornos del sistema nervioso</i></b>	
frecuentes	Alteración del gusto
<b><i>Trastornos gastrointestinales</i></b>	
muy frecuentes	Síntomas gastrointestinales <sup>b</sup>
<b><i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i></b>	
muy raros	Eritema, prurito, urticaria
<b><i>Trastornos hepatobiliares</i></b>	
muy raros	Anomalías en las pruebas de función hepática, Hepatitis

<sup>a</sup> El tratamiento de larga duración con metformina se ha asociado a una menor absorción de vitamina B<sub>12</sub>, lo que muy rara vez puede producir una deficiencia clínicamente significativa de vitamina B<sub>12</sub> (p. ej., anemia megaloblástica).

<sup>b</sup> Los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito, aparecen con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y remiten espontáneamente en la mayoría de los casos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## 4.9 Sobredosis

### Canagliflozina

Dosis únicas de hasta 1.600 mg de canagliflozina en sujetos sanos y de canagliflozina 300 mg dos veces al día durante 12 semanas a pacientes con diabetes tipo 2 fueron generalmente bien toleradas.

### Metformina

No se ha observado hipoglucemia con hidrocloreuro de metformina en dosis de hasta 85 g; aunque, en esas circunstancias se ha producido acidosis láctica. Una alta sobredosis o los riesgos concomitantes de la metformina pueden producir acidosis láctica. La acidosis láctica es una urgencia médica que se debe tratar en un hospital. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

## Tratamiento

En caso de sobredosis de Vokanamet, se deben adoptar las medidas de soporte habituales como, p. ej., retirar del tracto gastrointestinal el producto no absorbido, proceder a la vigilancia clínica y adoptar medidas clínicas en función del estado clínico del paciente. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis. La eliminación de canagliflozina durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas fue insignificante. No se espera que canagliflozina se elimine mediante diálisis peritoneal.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en la diabetes, combinación de fármacos antihiperglucemiantes. Código ATC: A10BD16.

#### Mecanismo de acción

Vokanamet combina dos medicamentos antihiperglucémicos orales con mecanismos de acción diferentes y complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: canagliflozina, un inhibidor del transportador SGLT2 e hidrocloreuro de metformina, un miembro del grupo de las biguanidas.

#### Canagliflozina

El transportador SGLT2, expresado en los túbulos renales proximales, es responsable de la mayor parte de la reabsorción de la glucosa filtrada desde la luz de los túbulos. Se ha demostrado que los pacientes con diabetes presentan una mayor reabsorción renal de glucosa que puede contribuir a una elevación persistente de las concentraciones de glucosa en sangre. Canagliflozina es un inhibidor del SGLT2 activo por vía oral. Al inhibir al SGLT2, canagliflozina hace que disminuya la reabsorción de la glucosa filtrada y reduce el umbral renal para la glucosa ( $UR_G$ ), con lo que aumenta la excreción urinaria de glucosa (EUG), disminuyendo las concentraciones plasmáticas de glucosa elevadas por este mecanismo independiente de la insulina en pacientes con diabetes tipo 2. El aumento de la EUG con la inhibición del SGLT2 se traduce también en diuresis osmótica, de forma que el efecto diurético hace que descienda la presión arterial sistólica; el aumento de la EUG produce pérdida calórica y por tanto una reducción del peso, como se ha demostrado en estudios de pacientes con diabetes tipo 2.

El efecto de canagliflozina al aumentar la EUG reduciendo directamente la glucosa plasmática es independiente de la insulina. En estudios clínicos con canagliflozina se ha observado una mejoría en la evaluación del modelo de homeostasis para la función de las células beta (HOMA en células beta) y en la respuesta de la secreción de insulina por las células beta ante una estimulación con una comida variada.

En estudios de fase 3, la administración preprandial de canagliflozina 300 mg una vez al día consiguió una mayor reducción en las variaciones de glucosa posprandial que la observada con la dosis de 100 mg una vez al día. Este efecto observado con la dosis de 300 mg de canagliflozina se puede deber, en parte, a la inhibición local del SGLT1 intestinal (un importante transportador de glucosa en el intestino) que se asocia a concentraciones elevadas transitorias de canagliflozina en la luz del intestino antes de la absorción del medicamento (canagliflozina es un inhibidor de baja potencia del transportador SGLT1). Los estudios han demostrado que canagliflozina no se asocia a malabsorción de la glucosa.

#### Metformina

La metformina es una biguanida con efectos antihiperglucémicos, que reduce tanto la glucosa plasmática basal como posprandial. No estimula la secreción de insulina y por tanto no produce hipoglucemia.

La metformina puede actuar a través de tres mecanismos de acción:

- por reducción de la producción hepática de glucosa por inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis
- en el músculo, por aumento de la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y la utilización periféricas de glucosa
- y retrasa la absorción intestinal de glucosa.

La metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno al actuar sobre la glucógeno sintasa. La metformina aumenta la capacidad de transporte de los transportadores de glucosa de la membrana GLUT-1 y GLUT-4.

En los seres humanos, con independencia de su acción sobre la glucemia, la metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados a medio o largo plazo: la metformina reduce los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

#### Efectos farmacodinámicos de la canagliflozina

Se observaron reducciones del UR<sub>G</sub> y aumentos de la EUG dependientes de la dosis tras la administración oral de dosis únicas y múltiples de canagliflozina a pacientes con diabetes tipo 2. Con un valor inicial del UR<sub>G</sub> de aproximadamente 13 mmol/l, se observó una supresión máxima del UR<sub>G</sub> medio durante 24 horas con la dosis diaria de 300 mg de hasta aproximadamente 4 mmol/l a 5 mmol/l en pacientes con diabetes tipo 2 en estudios de fase 1, sugiriendo un bajo riesgo de hipoglucemia inducida por el tratamiento. Las reducciones en el UR<sub>G</sub> causaron un aumento de la EUG en sujetos con diabetes tipo 2 tratados con 100 mg o con 300 mg una vez al día de canagliflozina de 77 g/día a 119 g/día en los estudios de fase 1; la EUG observada se traduce en una pérdida de 308 kcal/día a 476 kcal/día. Las reducciones en el UR<sub>G</sub> y los incrementos en la EUG se mantuvieron durante las 26 semanas del período de tratamiento en pacientes con diabetes tipo 2. Se observaron incrementos moderados (generalmente < 400 ml a 500 ml) en el volumen diario de orina que se atenuaron después de varios días de administración. La excreción urinaria de ácido úrico aumentó de forma transitoria por efecto de la canagliflozina (incremento del 19% en comparación con el valor basal del día 1 y posterior atenuación al 6% el día 2 y al 1% el día 13). Este efecto se acompañó de una reducción sostenida en las concentraciones de ácido úrico sérico de aproximadamente el 20%.

En un estudio a dosis única realizado en pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con 300 mg antes de una comida variada retrasó la absorción intestinal de glucosa y redujo la glucosa posprandial a través de un mecanismo tanto renal como no renal.

#### Eficacia clínica y seguridad

Tanto la mejora del control glucémico como la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares son una parte integral del tratamiento de la diabetes tipo 2.

La administración conjunta de canagliflozina y metformina se ha estudiado en pacientes con diabetes tipo 2 no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia o en combinación con otros medicamentos antihiper glucémicos.

No se han realizado estudios de la eficacia clínica con Vokanamet; sin embargo, sí se ha demostrado la bioequivalencia de Vokanamet con canagliflozina y metformina administradas conjuntamente en comprimidos distintos en sujetos sanos.

#### Canagliflozina

##### Eficacia glucémica y seguridad

Un total de 10.501 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en diez estudios, controlados, doble ciego, de eficacia y seguridad clínica para evaluar los efectos de canagliflozina en el control glucémico, incluyendo 5.151 pacientes tratados con canagliflozina en combinación con metformina.

La distribución por razas de los pacientes que recibieron canagliflozina fue 72% blancos, 16% asiáticos, 5% negros y 8% otros grupos. El 17% de los pacientes eran hispanos. El 58% de los pacientes eran varones. Los pacientes tenían una edad media global de 59,5 años (intervalo de 21 años a 96 años), con 3.135 pacientes  $\geq 65$  años de edad y 513 pacientes  $\geq 75$  años de edad. El 58% de los pacientes tenían un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. En el programa de desarrollo clínico se evaluaron a 1.085 pacientes con una TFGe basal de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Estudios controlados con placebo

Se estudió canagliflozina administrada en tratamiento doble con metformina, tratamiento doble con sulfonilurea, tratamiento triple con metformina y una sulfonilurea, tratamiento triple con metformina y pioglitazona, como tratamiento complementario con insulina y como monoterapia (tabla 4). En general, canagliflozina obtuvo resultados clínicos y estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ) frente a placebo en el control glucémico, incluyendo hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>), el porcentaje de pacientes que lograron una HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$ , variación respecto al valor basal en la glucosa plasmática en ayunas (GPA), y glucosa posprandial (GPP) a las 2 horas. Además, se observaron reducciones del peso corporal y de la presión arterial sistólica en comparación con placebo.

Además, se estudió canagliflozina como tratamiento triple con metformina y sitagliptina y administrada con una pauta de ajuste de dosis, usando una dosis inicial de 100 mg que se aumentó a 300 mg como pronto a partir de la semana 6 en pacientes que necesitaban un control glucémico adicional que presentaban una TFGe adecuada y que toleraban canagliflozina 100 mg (tabla 4). Canagliflozina administrada con una pauta de ajuste de dosis produjo resultados clínicos y estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ) frente a placebo en el control glucémico, incluyendo HbA<sub>1c</sub> y variación respecto al valor basal en la GPA, y una mejoría estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) en el porcentaje de pacientes que lograron una HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$ . Además, se observaron reducciones del peso corporal y de la presión arterial sistólica en comparación con placebo.

**Tabla 4: Resultados de eficacia procedentes de estudios clínicos controlados con placebo<sup>a</sup>**

<b>Tratamiento doble con metformina (26 semanas)</b>			
	<b>Canagliflozina + metformina</b>		<b>Placebo + metformina (N = 183)</b>
	<b>100 mg (N = 368)</b>	<b>300 mg (N = 367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor basal (media)	7,94	7,95	7,96
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,79	-0,94	-0,17
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	NP <sup>c</sup>
<b>Pacientes (%) que logran una HbA<sub>1c</sub> <math>&lt; 7\%</math></b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Peso corporal</b>			
Valor basal (media) en kg	88,7	85,4	86,7
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-3,7	-4,2	-1,2
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	NP <sup>c</sup>
<b>Tratamiento triple con metformina y sulfonilurea (26 semanas)</b>			
	<b>Canagliflozina + metformina y sulfonilurea</b>		<b>Placebo + metformina y sulfonilurea (N = 156)</b>
	<b>100 mg (N = 157)</b>	<b>300 mg (N = 156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor basal (media)	8,13	8,13	8,12
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,85	-1,06	-0,13

Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	NP <sup>c</sup>
<b>Pacientes (%) que logran una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Peso corporal</b>			
Valor basal (media) en kg	93,5	93,5	90,8
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-2,1	-2,6	-0,7
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	NP <sup>c</sup>
<b>Tratamiento añadido a insulina<sup>d</sup> (18 semanas)</b>			
	<b>Canagliflozina + insulina</b>		<b>Placebo + insulina (N = 565)</b>
	<b>100 mg (N = 566)</b>	<b>300 mg (N = 587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor basal (media)	8,33	8,27	8,20
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,63	-0,72	0,01
Variación respecto a placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	NP <sup>c</sup>
<b>Pacientes (%) que logran una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Peso corporal</b>			
Valor basal (media) en kg	96,9	96,7	97,7
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-1,8	-2,3	0,1
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (IC del 97,5%)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	NP <sup>c</sup>
<b>Tratamiento triple con metformina y sitagliptina<sup>e</sup> (26 semanas)</b>			
	<b>Canagliflozina + metformina y sitagliptina<sup>g</sup> (N = 107)</b>		<b>Placebo + metformina y sitagliptina (N = 106)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor basal (media)	8,53		8,38
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,91		-0,01
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,89 <sup>b</sup> (-1,19; -0,59)		
<b>Pacientes (%) que logran una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	32 <sup>f</sup>		12
<b>Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)</b>			
Valor basal (media)	186		180
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-30		-3
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-27 <sup>b</sup> (-40; -14)		
<b>Peso corporal</b>			
Valor basal (media) en kg	93,8		89,9
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-3,4		-1,6
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-1,8 <sup>b</sup> (-2,7; -0,9)		

<sup>a</sup> Población por intención de tratar en la que se utiliza la última observación en el estudio antes del tratamiento de

- rescate glucémico.
- <sup>b</sup>  $p < 0,001$  frente a placebo.
- <sup>c</sup> No procede.
- <sup>d</sup> Canagliflozina como tratamiento complementario con insulina (con o sin otros medicamentos antihiper glucémicos).
- <sup>e</sup> Canagliflozina 100 mg con aumento a 300 mg.
- <sup>f</sup>  $p < 0,01$  frente a placebo.
- <sup>g</sup> La dosis se aumentó a 300 mg en el 90,7% de los sujetos del grupo de canagliflozina.

Además de los estudios presentados anteriormente, los resultados de eficacia glucémica obtenidos en un subestudio de un tratamiento doble con sulfonilurea durante 18 semanas y un estudio de tratamiento triple durante 26 semanas con metformina y pioglitazona fueron generalmente comparables a los obtenidos en otros estudios.

Un estudio específico demostró que la administración conjunta de canagliflozina 50 mg y 150 mg dos veces al día como tratamiento doble con metformina producía resultados clínicos y estadísticamente significativos respecto a placebo en el control glucémico, incluyendo HbA<sub>1c</sub>, el porcentaje de pacientes que alcanzaron un cambio de la HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$  de la línea basal FPG y en reducciones del peso corporal como se muestra en la tabla 5.

**Tabla 5: Resultados de un estudio de eficacia controlado con placebo de canagliflozina administrada dos veces al día<sup>a</sup>**

	Canagliflozina		Placebo (N = 93)
	50 mg dos veces al día (N = 93)	150 mg dos veces al día (N = 93)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor basal (media)	7,63	7,53	7,66
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,45	-0,61	-0,01
Diferencia frente a placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,44 <sup>b</sup> (-0,637; -0,251)	-0,60 <sup>b</sup> (-0,792; -0,407)	NP <sup>c</sup>
<b>Pacientes (%) que alcanzaron HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47,8 <sup>d</sup>	57,1 <sup>b</sup>	31,5
<b>Peso corporal</b>			
Valor basal (media) en kg	90,59	90,44	90,37
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-2,8	-3,2	-0,6
Diferencia frente a placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-2,2 <sup>b</sup> (-3,1; -1,3)	-2,6 <sup>b</sup> (-3,5; -1,7)	NP <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Población por intención de tratar que utiliza la última observación en estudio.

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  comparado con placebo.

<sup>c</sup> No procede.

<sup>d</sup>  $p = 0,013$  comparado con placebo.

#### Estudios controlados con tratamiento activo

Se comparó canagliflozina con glibeprida como tratamiento doble con metformina y con sitagliptina como tratamiento triple con metformina y una sulfonilurea (tabla 6). Canagliflozina 100 mg una vez al día como tratamiento doble con metformina produjo reducciones similares de la HbA<sub>1c</sub> respecto al valor basal y canagliflozina 300 mg produjo reducciones mayores ( $p < 0,05$ ) en la HbA<sub>1c</sub> en comparación con glibeprida, demostrando la no inferioridad. Una menor proporción de pacientes tratados con canagliflozina 100 mg una vez al día (5,6%) y canagliflozina 300 mg una vez al día (4,9%) experimentó al menos un episodio/evento de hipoglucemia durante las 52 semanas de tratamiento en comparación con el grupo tratado con glibeprida (34,2%). En un estudio en el que se comparó canagliflozina 300 mg una vez al día con sitagliptina 100 mg en un tratamiento triple con metformina y una sulfonilurea, canagliflozina demostró una reducción no inferior ( $p < 0,05$ ) y superior ( $p < 0,05$ ) de la HbA<sub>1c</sub> en comparación con sitagliptina. La incidencia de episodios/eventos de

hipoglucemia con canagliflozina 300 mg una vez al día y sitagliptina 100 mg fue del 40,7% y del 43,2%, respectivamente. Se observaron también mejorías significativas en el peso corporal y reducciones de la presión arterial sistólica en comparación tanto con glimepirida como con sitagliptina.

**Tabla 6: Resultados de eficacia obtenidos de estudios clínicos controlados con tratamiento activo<sup>a</sup>**

<b>Comparación con glimepirida como tratamiento doble con metformina (52 semanas)</b>			
	<b>Canagliflozina + metformina</b>		<b>Glimepirida (ajustada) + metformina (N = 482)</b>
	<b>100 mg (N = 483)</b>	<b>300 mg (N = 485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor basal (media)	7,78	7,79	7,83
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,82	-0,93	-0,81
Diferencia respecto al glimepirida (media ajustada) (IC del 95%)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	NP <sup>c</sup>
<b>Pacientes (%) que logran una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Peso corporal</b>			
Valor basal (media) en kg	86,8	86,6	86,6
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-4,2	-4,7	1,0
Diferencia respecto a glimepirida (media ajustada) (IC del 95%)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2; -5,1)	NP <sup>c</sup>
<b>Comparación con sitagliptina como tratamiento triple con metformina y una sulfonilurea (52 semanas)</b>			
	<b>Canagliflozina 300 mg + metformina y sulfonilurea (N = 377)</b>		<b>Sitagliptina 100 mg + metformina y sulfonilurea (N = 378)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor basal (media)	8,12		8,13
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-1,03		-0,66
Diferencia respecto a sitagliptina (media ajustada) (IC del 95%)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)		NP <sup>c</sup>
<b>Pacientes (%) que logran una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47,6		35,3
<b>Peso corporal</b>			
Valor basal (media) en kg	87,6		89,6
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-2,5		0,3
Diferencia respecto a sitagliptina (media ajustada) (IC del 95%)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)		NP <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Población por intención de tratar en la que se utiliza la última observación en el estudio antes del tratamiento de rescate glucémico.

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

<sup>c</sup> No procede.

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

#### Canagliflozina como tratamiento combinado inicial con metformina

Se evaluó canagliflozina en combinación con metformina como tratamiento combinado inicial en pacientes con diabetes tipo 2 tras el fracaso de la dieta y ejercicio. Canagliflozina 100 mg y

canagliflozina 300 mg en combinación con metformina de liberación prolongada (LP) produjeron una mejoría mayor y estadísticamente significativa en la HbA<sub>1c</sub> en comparación con las dosis correspondientes (100 mg y 300 mg) de canagliflozina sola o metformina LP sola (tabla 7).

**Tabla 7: Resultados del estudio clínico de 26 semanas, controlado con tratamiento activo, de canagliflozina como tratamiento combinado inicial con metformina\***

Parámetro de eficacia	Metformina LP (N = 237)	Canagliflozina 100 mg (N = 237)	Canagliflozina 300 mg (N = 238)	Canagliflozina 100 mg + metformina LP (N = 237)	Canagliflozina 300 mg + metformina LP (N = 237)
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
Valor basal (media)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Diferencia respecto a canagliflozina 100 mg (media ajustada) (IC del 95%) <sup>†</sup>				-0,40 <sup>‡</sup> (-0,59; -0,21)	
Diferencia respecto a canagliflozina 300 mg (media ajustada) (IC del 95%) <sup>†</sup>					-0,36 <sup>‡</sup> (-0,56; -0,17)
Diferencia respecto a metformina LP (media ajustada) (IC del 95%) <sup>†</sup>		-0,06 <sup>‡</sup> (-0,26; 0,13)	-0,11 <sup>‡</sup> (-0,31; 0,08)	-0,46 <sup>‡</sup> (-0,66; -0,27)	-0,48 <sup>‡</sup> (-0,67; -0,28)
<b>Porcentaje de pacientes que logran una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43	39	43	50 <sup>§§</sup>	57 <sup>§§</sup>
<b>Peso corporal</b>					
Valor basal (media) en kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Diferencia respecto a metformina LP (media ajustada) (IC del 95%) <sup>†</sup>		-0,9 <sup>§§</sup> (-1,6; -0,2)	-1,8 <sup>§</sup> (-2,6; -1,1)	-1,4 <sup>‡</sup> (-2,1; -0,6)	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,9; -1,4)

\* Población por intención de tratar.

<sup>†</sup> Media de mínimos cuadrados ajustada por covariables incluyendo valor basal y factor de estratificación

<sup>‡</sup> p ajustado = 0,001

<sup>§</sup> p ajustado < 0,01

<sup>§§</sup> p ajustado < 0,05

### Poblaciones especiales

En tres estudios realizados en poblaciones especiales (pacientes de edad avanzada, pacientes con una TFGe de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y pacientes con o en situación de alto riesgo de enfermedad cardiovascular), se añadió canagliflozina a los tratamientos estables para la diabetes que ya estaban recibiendo los pacientes (dieta, monoterapia o terapia combinada).

#### *Pacientes de edad avanzada*

Un total de 714 pacientes de  $\geq 55$  a  $\leq 80$  años de edad (227 pacientes de 65 a < 75 años de edad y 46 pacientes de 75 a  $\leq 80$  años de edad) con control glucémico inadecuado que estaban recibiendo tratamiento para la diabetes (medicamentos antihiper glucémicos y/o dieta y ejercicio) participaron en un estudio doble ciego y controlado con placebo de 26 semanas de duración. Se observaron variaciones estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) respecto al HbA<sub>1c</sub> basal en comparación con placebo de -0,57% y -0,70% con 100 mg una vez al día y 300 mg una vez al día, respectivamente (ver secciones 4.2 y 4.8).

#### *Pacientes con TFGe de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*

En un análisis conjunto de pacientes (N = 721) con una situación basal de TFGe 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, canagliflozina demostró una reducción clínicamente significativa en la HbA<sub>1c</sub> en comparación con placebo, con -0,47% en el caso de canagliflozina 100 mg y -0,52% para canagliflozina 300 mg. Pacientes con una situación basal de TFGe 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tratados con canagliflozina 100 mg y 300 mg alcanzaron una media de mejoras en porcentaje de cambio de peso corporal relativo a placebo de -1,8% y -2,0%, respectivamente.

La mayoría de los pacientes con una situación basal de TFGe 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> estaban insulinizados y/o con sulfonilurea (85% [614/721]). Consistentemente con el aumento de hipoglucemia esperado cuando se añade un medicamento no relacionado con hipoglucemia a la insulina y/o sulfonilurea, se observó un aumento de los episodios/eventos de hipoglucemia cuando se añadió canagliflozina a insulina y/o una sulfonilurea (ver sección 4.8).

### Glucemia en ayunas

En cuatro estudios controlados con placebo, la administración de canagliflozina en monoterapia y como tratamiento añadido a uno o dos medicamentos antihiper glucémicos orales, produjo variaciones medias respecto al valor basal en comparación con placebo en la GPA de -1,2 mmol/l a -1,9 mmol/l con canagliflozina 100 mg una vez al día y de -1,9 mmol/l a -2,4 mmol/l con canagliflozina 300 mg una vez al día, respectivamente. Estas reducciones se mantuvieron durante el período de tratamiento y cerca del máximo tras el primer día de tratamiento.

### Glucemia posprandial

Utilizando como estimulación una comida variada, canagliflozina en monoterapia o como tratamiento añadido a uno o dos medicamentos antihiper glucémicos orales redujo la glucosa posprandial respecto al valor basal en comparación con placebo de -1,5 mmol/l a -2,7 mmol/l con canagliflozina 100 mg una vez al día y de -2,1 mmol/l a -3,5 mmol/l con canagliflozina 300 mg una vez al día, respectivamente, debido a reducciones en la concentración preprandial de glucosa y a unas desviaciones menores de la glucosa posprandial.

### Peso corporal

Canagliflozina 100 mg y 300 mg una vez al día como tratamiento doble o triple añadido a metformina lograron reducciones estadísticamente significativas en el porcentaje del peso corporal a las 26 semanas en comparación con placebo. En dos estudios controlados con tratamiento activo de 52 semanas de duración que compararon canagliflozina con glibeprida y sitagliptina, las reducciones medias sostenidas y estadísticamente significativas en el porcentaje del peso corporal con canagliflozina como tratamiento añadido a metformina fueron de -4,2% y -4,7% para canagliflozina 100 mg y 300 mg una vez al día, respectivamente, en comparación con la combinación de glibeprida

y metformina (1,0%) y -2,5% con canagliflozina 300 mg una vez al día en combinación con metformina y sulfonilurea en comparación con sitagliptina en combinación con metformina y sulfonilurea (0,3%).

En un subgrupo de pacientes (N = 208) del estudio del tratamiento doble controlado mediante fármaco activo con metformina que se sometieron a densitometría de rayos X de energía dual (DXA) y tomografía computarizada (TC) abdominal para la evaluación de la composición corporal se demostró que aproximadamente dos tercios de la pérdida de peso con canagliflozina se debía a la pérdida de masa grasa con la pérdida de cantidades similares de grasa subcutánea abdominal y visceral. 211 pacientes del estudio clínico realizado en pacientes de edad avanzada participaron en un subestudio de la composición corporal en el que se realizó un análisis de la composición corporal utilizando DXA. Se demostró que aproximadamente dos tercios de la pérdida de peso corporal asociada con canagliflozina se debía a la pérdida de materia grasa en comparación con placebo. No se observaron cambios significativos de la densidad ósea en regiones trabeculares y corticales.

### Presión arterial

En estudios controlados con placebo, el tratamiento con canagliflozina 100 mg y 300 mg produjo reducciones medias en la presión arterial sistólica de -3,9 mmHg y -5,3 mmHg, respectivamente, en comparación con placebo (-0,1 mmHg), y un efecto menor en la presión arterial diastólica con cambios medios cuando se administró canagliflozina 100 mg y 300 mg de -2,1 mmHg y -2,5 mmHg, respectivamente, en comparación con placebo (-0,3 mmHg). No se observó ningún cambio notable en la frecuencia cardíaca.

### Pacientes con HbA<sub>1c</sub> basal de > 10% a ≤ 12%

En un subestudio de pacientes con HbA<sub>1c</sub> inicial > 10% a ≤ 12% que recibieron canagliflozina en monoterapia se lograron reducciones respecto al valor inicial de la HbA<sub>1c</sub> (no ajustadas por placebo) de -2,13% y -2,56% con canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente.

### Resultados cardiovasculares

En el programa CANVAS (análisis integrado de los estudios CANVAS y CANVAS-R), se evaluó el efecto de canagliflozina sobre los acontecimientos cardiovasculares en adultos con diabetes tipo 2 que tenían enfermedad cardiovascular (ECV) establecida o riesgo de ECV (dos o más factores de riesgo CV). Estos estudios fueron multicéntricos, multinacionales, aleatorizados, doble ciego y de grupos paralelos, con criterios de inclusión y exclusión y poblaciones de pacientes similares. En el programa CANVAS, se comparó el riesgo de sufrir un Acontecimiento Adverso Cardiovascular Mayor (AACM), definido como la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal, con canagliflozina y placebo añadidos a tratamientos de base convencionales para la diabetes y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

En CANVAS, se asignó aleatoriamente a los sujetos en proporción 1:1:1 a recibir canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg o placebo equivalente. En CANVAS-R, se asignó aleatoriamente a los sujetos en proporción 1:1 a recibir canagliflozina 100 mg o placebo equivalente y se permitió un aumento gradual de la dosis hasta 300 mg (basado en la tolerabilidad y las necesidades glucémicas) después de la semana 13. Se permitieron ajustes de los tratamientos antidiabéticos y antiateroscleróticos concomitantes de acuerdo a la práctica habitual para estas enfermedades.

Se trató a un total de 10.134 pacientes (4.327 en CANVAS y 5.807 en CANVAS-R; 4.344 pacientes en total asignados aleatoriamente a placebo y 5.790 a canagliflozina), con una exposición media de 149 semanas (exposición media de 223 semanas en CANVAS y de 94 semanas en CANVAS-R). Se obtuvo el estado vital del 99,6% de los pacientes a lo largo de los estudios. La media de edad era de 63 años, y el 64 % eran varones. El 66% de los sujetos tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular establecida, el 56% tenían antecedentes de enfermedad coronaria, el 19% de enfermedad cerebrovascular y el 21% de enfermedad vascular periférica; el 14% tenían antecedentes de fallo cardíaco.

La HbA<sub>1c</sub> media en el momento basal era del 8,2% y la duración media de la diabetes era de 13,5 años.

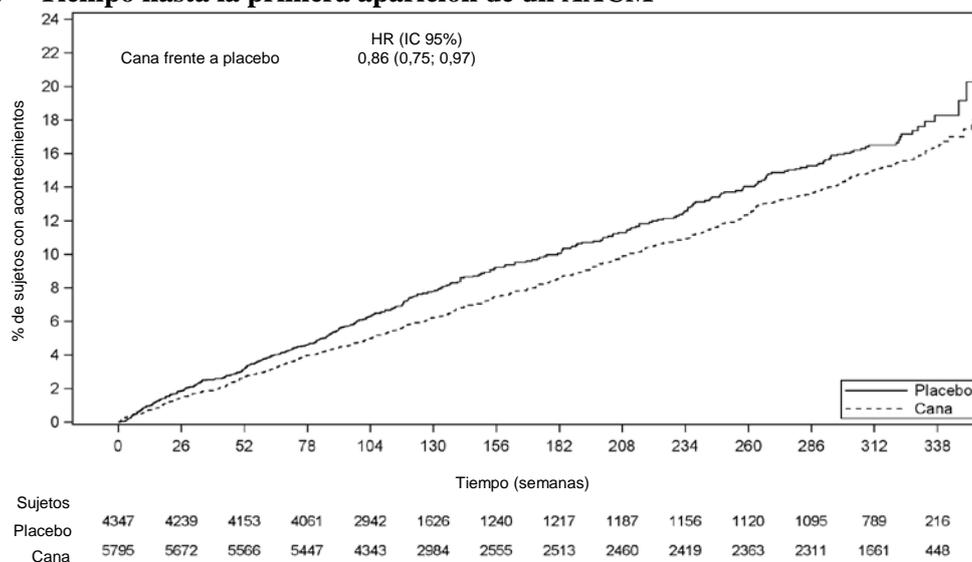
La función renal basal era normal o estaba levemente deteriorada en el 80% de los pacientes, y estaba moderadamente deteriorada en el 20% de los pacientes (TFGe media, 77 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). En el momento basal, los pacientes recibían tratamiento con uno o más antidiabéticos, incluyendo metformina (77%), insulina (50%) y sulfonilurea (43%).

La variable primaria del programa CANVAS fue el tiempo hasta la primera aparición de un AACM. Las variables secundarias, incluidos un análisis de hipótesis condicionales secuenciales, fueron la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular.

Los pacientes de los grupos de canagliflozina combinados (análisis agrupado de canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y canagliflozina con aumento de la dosis de 100 mg a 300 mg) tuvieron una menor tasa de AACM en comparación con placebo: 2,69 frente a 3,15 pacientes por 100 pacientes/año (HR del análisis agrupado: 0,86; IC 95% (0,75; 0,97)).

En base al gráfico de Kaplan-Meier para la primera aparición de AACM que se muestra a continuación, la reducción de AACM en el grupo de canagliflozina se observó ya en la semana 26 y se mantuvo durante el resto del estudio (ver Figura 1).

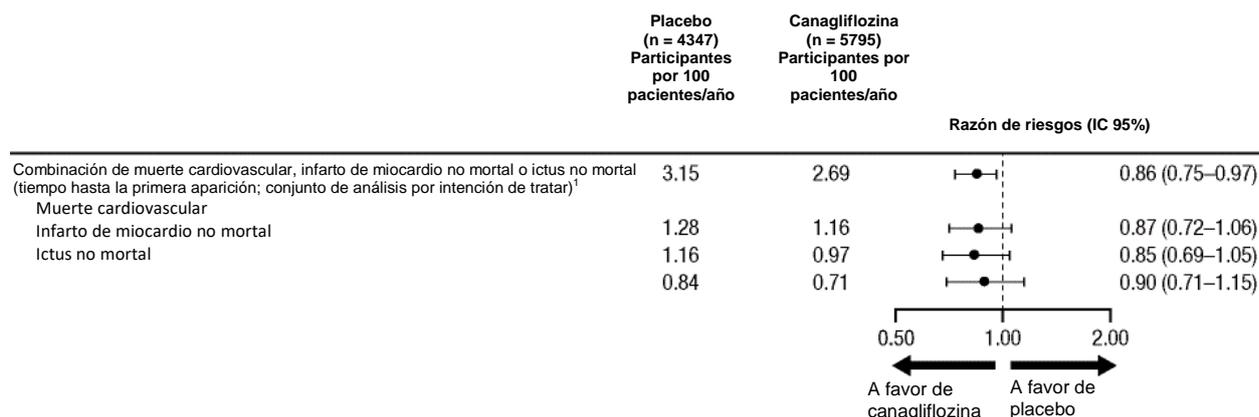
**Figura 1: Tiempo hasta la primera aparición de un AACM**



Hubo 2.011 pacientes con TFGe 30 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Los hallazgos de AACM en este subgrupo fueron consistentes con los hallazgos globales.

Cada componente de AACM contribuyó positivamente a la combinación general, como se muestra en la Figura 2. Los resultados de las dosis de 100 mg y 300 mg de canagliflozina fueron consistentes con los resultados de los grupos de dosis combinados.

**Figura 2: Efecto del tratamiento en la variable primaria combinada y sus componentes**



<sup>1</sup> Valor P para superioridad (bilateral) = 0,0158.

### Mortalidad por todas las causas

En el grupo combinado de canagliflozina, la HR para mortalidad por todas las causas frente a placebo fue 0,87 (0,74; 1,01).

### Insuficiencia cardíaca con necesidad de hospitalización

Canagliflozina redujo el riesgo de insuficiencia cardíaca con necesidad de hospitalización en comparación con placebo (HR: 0,67; IC 95% (0,52; 0,87)).

### Variables renales

En el programa CANVAS, para el tiempo hasta el primer acontecimiento nefropático adjudicado (duplicar la creatinina sérica, necesidad de tratamiento renal sustitutivo, y muerte renal), el HR fue 0,53 (IC 95%: 0,33; 0,84) para canagliflozina (0,15 acontecimientos por 100 paciente/año) en comparación con placebo (0,28 acontecimientos por 100 paciente/año). Adicionalmente, canagliflozina redujo la progresión de albuminuria 25,8% en comparación con placebo 29,2% (HR: 0,73; IC 95%: 0,67; 0,79) en pacientes con normo- o micro-albuminuria basal.

### Metformina

Un estudio prospectivo y aleatorizado (UKPDS) ha demostrado el efecto beneficioso a largo plazo del control glucémico intensivo en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados obtenidos en pacientes con sobrepeso tratados con metformina tras el fracaso de la dieta sola demostró:

- una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo de la metformina (29,8 acontecimientos/1.000 paciente/años) frente a dieta solo (43,3 acontecimientos/1.000 paciente/años),  $p = 0,0023$  y frente a los grupos que recibieron la combinación con sulfonilurea e insulina en monoterapia (40,1 acontecimientos/1.000 paciente/años),  $p = 0,0034$
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con la diabetes: metformina 7,5 acontecimientos/1.000 paciente-años, dieta solo 12,7 acontecimientos/1.000 paciente/años,  $p = 0,017$
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad global: metformina 13,5 acontecimientos/1.000 paciente/años frente a dieta solo 20,6 acontecimientos/1.000 paciente/años, ( $p = 0,011$ ) y frente a la combinación de los grupos con una sulfonilurea e insulina en monoterapia 18,9 acontecimientos/1.000 paciente/años ( $p = 0,021$ )
- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina 11 acontecimientos/1.000 paciente/años, dieta solo 18 acontecimientos/1.000 paciente/años, ( $p = 0,01$ ).

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos clínicos realizados con Vokanamet en los diferentes subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### **Vokanamet**

Los estudios de bioequivalencia en sujetos sanos demostraron que los comprimidos combinados de Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1.000 mg, 150 mg/850 mg y 150 mg/1.000 mg son bioequivalentes a la administración conjunta de las dosis correspondientes de canagliflozina y metformina en comprimidos distintos.

La administración de Vokanamet 150 mg/1.000 mg con alimentos no alteró la exposición global a la canagliflozina. No se produjo ningún cambio en el AUC de la metformina; sin embargo, la concentración plasmática máxima de metformina se redujo un 16% cuando se administró con alimentos. Se observó un retraso en alcanzar la concentración plasmática máxima de los dos componentes (2 horas para la canagliflozina y 1 hora para la metformina) en condiciones posprandiales. No es de esperar que estos cambios sean clínicamente relevantes. Puesto que se recomienda administrar la metformina con comida para reducir la incidencia de efectos adversos gastrointestinales, se recomienda tomar Vokanamet con comidas para reducir la intolerancia gastrointestinal asociada a la metformina.

### **Canagliflozina**

La farmacocinética de canagliflozina es esencialmente similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Después de la administración de una dosis oral única de 100 mg y 300 mg en sujetos sanos, canagliflozina se absorbió rápidamente, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas (mediana de la  $T_{max}$ ) entre 1 y 2 horas después de la dosis. La  $C_{max}$  plasmática y el AUC de canagliflozina aumentaron de manera proporcional a la dosis de 50 mg a 300 mg. La semivida de eliminación aparente ( $t_{1/2}$ ) (expresada como media  $\pm$  desviación estándar) fue de  $10,6 \pm 2,13$  horas y de  $13,1 \pm 3,28$  horas con las dosis de 100 mg y 300 mg, respectivamente. El estado estacionario se alcanzó después de 4-5 días de administración de una dosis diaria de canagliflozina de 100 mg a 300 mg. Canagliflozina no muestra una farmacocinética dependiente del tiempo y se acumula en el plasma hasta el 36% después de administrar dosis múltiples de 100 mg y 300 mg.

### Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta media de canagliflozina es de aproximadamente el 65%. La coadministración de una comida rica en grasas con canagliflozina no afectó a la farmacocinética de canagliflozina; por tanto, canagliflozina se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 4.2).

### Distribución

El volumen medio de distribución ( $V_d$ ) de canagliflozina en estado estacionario tras una perfusión intravenosa única en sujetos sanos fue de 83,5 litros, lo que sugiere una extensa distribución en los tejidos. Canagliflozina se une extensamente a las proteínas del plasma (99%), sobre todo a la albúmina. La unión a las proteínas es independiente de las concentraciones plasmáticas de canagliflozina. La unión a proteínas plasmáticas no se ve alterada significativamente en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### Biotransformación

La *O*-glucuronidación es la principal vía metabólica de eliminación de canagliflozina, que es glucuronizada en su mayor parte por UGT1A9 y UGT2B4 para dar dos metabolitos inactivos

*O*-glucurónidos. El metabolismo (oxidativo) de canagliflozina mediado por la CYP3A4 es mínimo (aproximadamente el 7%) en seres humanos.

En estudios *in vitro*, canagliflozina, a concentraciones más altas que las concentraciones terapéuticas, no inhibió al citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, o CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, ni indujo a CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. No se observó efecto clínico relevante en el citocromo CYP3A4 *in vivo* (ver sección 4.5).

### Eliminación

Tras la administración de una dosis oral única de [<sup>14</sup>C]canagliflozina a sujetos sanos, el 41,5%, el 7,0% y el 3,2% de la dosis radiactiva administrada se recuperó en las heces en forma de canagliflozina, un metabolito hidroxilado, y un metabolito *O*-glucurónido, respectivamente. La circulación enterohepática de canagliflozina fue irrelevante.

Aproximadamente el 33% de la dosis radiactiva administrada se excretó en la orina, principalmente en forma de metabolitos *O*-glucurónidos (30,5%). Menos del 1% de la dosis se excretó como canagliflozina intacta en la orina. El aclaramiento renal de las dosis de canagliflozina 100 mg y 300 mg se situó entre 1,30 ml/min y 1,55 ml/min.

Canagliflozina es una sustancia con un aclaramiento bajo, siendo su aclaramiento sistémico medio aproximadamente 192 ml/min en sujetos sanos tras su administración intravenosa.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

En un estudio abierto de una dosis única se evaluó la farmacocinética de canagliflozina 200 mg en sujetos con distintos grados de insuficiencia renal (clasificados en función del CrCl utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault) en comparación con sujetos sanos. En el estudio participaron 8 sujetos con función renal normal (CrCl  $\geq$  80 ml/min), 8 sujetos con insuficiencia renal leve (CrCl de 50 ml/min a < 80 ml/min), 8 sujetos con insuficiencia renal moderada (CrCl de 30 ml/min a < 50 ml/min) y 8 sujetos con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) así como 8 sujetos con ERT en hemodiálisis.

La  $C_{max}$  de canagliflozina aumentó moderadamente el 13%, el 29% y el 29% en los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, pero no en los sujetos en hemodiálisis. En comparación con los sujetos sanos, el valor plasmático del AUC de canagliflozina aumentó aproximadamente un 17%, un 63% y un 50% en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, pero fue similar en los sujetos con ERT y sujetos sanos.

La eliminación de canagliflozina mediante hemodiálisis fue irrelevante.

#### *Insuficiencia hepática*

En comparación con los sujetos que presentaban una función hepática normal, los cocientes de las medias geométricas de  $C_{max}$  y  $AUC_{\infty}$  de canagliflozina fueron del 107% y el 110%, respectivamente, en sujetos con Child-Pugh de clase A (insuficiencia hepática leve) y del 96% y el 111%, respectivamente, en sujetos con Child-Pugh de clase B (insuficiencia hepática moderada) tras la administración de una dosis única de 300 mg de canagliflozina.

No se considera que estas diferencias sean clínicamente significativas.

#### *Pacientes de edad avanzada ( $\geq$ 65 años de edad)*

La edad no tiene ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de canagliflozina según un análisis de farmacocinética poblacional (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

### *Población pediátrica*

Un estudio fase 1 analizó la farmacocinética y la farmacodinamia de canagliflozina en niños y adolescentes de  $\geq 10$  a  $< 18$  años de edad con diabetes mellitus tipo 2. Las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas observadas fueron consistentes con las observadas en adultos.

### *Otras poblaciones especiales*

#### Farmacogenética

Tanto UGT1A9 como UGT2B4 están sujetos a polimorfismos genéticos. En un análisis conjunto de datos clínicos, se observaron incrementos en el AUC de canagliflozina del 26% en portadores UGT1A9\*1/\*3 y del 18% en portadores UGT2B4\*2/\*2. No se espera que estos incrementos de la exposición a canagliflozina sean clínicamente relevantes. Probablemente el efecto sea más marcado en homocigoto (UGT1A9\*3/\*3, frecuencia  $< 0,1\%$ ), pero no ha sido investigado.

El sexo, la raza/origen étnico o el índice de masa corporal no tienen ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de canagliflozina según un análisis de la farmacocinética poblacional.

#### Metformina

##### Absorción

Después de una dosis oral de hidrocloreto de metformina en comprimidos, la  $C_{max}$  se alcanza en aproximadamente 2,5 horas ( $T_{max}$ ). La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de metformina de 500 mg u 850 mg de hidrocloreto de metformina es de aproximadamente el 50-60% en sujetos sanos. Después de administrar una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30%.

Tras la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se presupone que la farmacocinética de la absorción de metformina no es lineal.

Con las dosis y pautas recomendadas de administración de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en un plazo de 24-48 horas y son generalmente inferiores a 1  $\mu\text{g/ml}$ . En estudios clínicos controlados, las  $C_{max}$  no sobrepasaron los 5  $\mu\text{g/ml}$ , ni siquiera con las dosis máximas.

Los alimentos disminuyen y retrasan ligeramente la absorción de metformina. Tras la administración oral de un comprimido de 850 mg, se observó que la concentración plasmática máxima se redujo en un 40% y el AUC en un 25%, mientras que el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima se prolongó en 35 minutos. Se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones.

##### Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La metformina se particiona en los eritrocitos. El pico en la sangre es inferior al pico en el plasma y aparece aproximadamente a la misma hora. Los eritrocitos representan probablemente un compartimento secundario de la distribución. La media del  $V_d$  varía entre 63-276 litros.

##### Biotransformación

La metformina se elimina inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en el ser humano.

## Eliminación

El aclaramiento renal de la metformina es  $> 400$  ml/min, lo que indica que el hidrocloreto de metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de administrar una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas.

Cuando la función renal se deteriora, el aclaramiento renal disminuye en proporción al de la creatinina y entonces la semivida de eliminación se prolonga, lo que da lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de metformina.

## Población pediátrica

Estudio de dosis únicas: Después de administrar dosis únicas de hidrocloreto de metformina 500 mg, pacientes pediátricos han mostrado un perfil farmacocinético similar al observado en adultos sanos.

Estudio de dosis repetidas: Los datos se limitan a un estudio. Después de administrar dosis repetidas de 500 mg dos veces al día durante 7 días a pacientes pediátricos, la  $C_{max}$  y el  $AUC_{0-t}$  se redujeron en torno a un 33% y un 40%, respectivamente, en comparación con adultos diabéticos que recibieron dosis repetidas de 500 mg dos veces al día durante 14 días. La dosis se ajusta en cada paciente en función del control glucémico, por lo que estos datos tienen una relevancia clínica limitada.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

### Canagliflozina

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Canagliflozina no ha mostrado efectos sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano en ratas con exposiciones de hasta 19 veces la exposición humana con la dosis máxima humana recomendada (DMHR).

En un estudio de desarrollo embrionario fetal en ratas se observó retraso en la osificación de los huesos metatarsianos con exposiciones sistémicas 73 veces y 19 veces mayores que la exposición clínica con las dosis de 100 mg y 300 mg. Se desconoce si el retraso en la osificación se puede atribuir a los efectos de canagliflozina en la homeostasia del calcio observada en ratas adultas.

En un estudio del desarrollo pre y post-natal, se administró canagliflozina a ratas hembras desde el día 6 de la gestación hasta el día 20 de lactancia resultando en un descenso del peso corporal en machos y hembras de la descendencia, con dosis maternas tóxicas  $> 30$  mg/kg/día (exposición  $\geq 5,9$  veces la exposición en humanos a canagliflozina a la DMHR). La toxicidad materna se limitó a un menor aumento de peso.

Un estudio realizado en ratas jóvenes a las que se les administró canagliflozina desde el día 1 hasta el día 90 después del parto no mostró aumento de sensibilidad comparado con los efectos observados en ratas adultas. Sin embargo, se observó dilatación de la pelvis renal con un Nivel de Exposición sin Efectos Observados (NOEL) a exposiciones 2,4 veces y 0,6 veces la exposición clínica con dosis de 100 mg y 300 mg, respectivamente, y no reversionó totalmente dentro del periodo de recuperación de aproximadamente un mes. Los hallazgos renales persistentes en ratas jóvenes pueden ser atribuidos con elevada probabilidad a la menor capacidad del riñón de la rata todavía en desarrollo para manejar el aumento del volumen de orina causado por canagliflozina, ya que la maduración funcional del riñón de la rata continúa hasta las 6 semanas de edad.

Canagliflozina no aumentó la incidencia de tumores en ratones macho y hembra en un estudio de 2 años de duración con dosis de 10, 30 y 100 mg/kg. La dosis más alta de 100 mg/kg equivalía a casi 14 veces la dosis clínica de 300 mg sobre la base de la exposición AUC. Canagliflozina aumentó la incidencia de tumores testiculares de células de Leydig en ratas macho con todas las dosis estudiadas

(10, 30 y 100 mg/kg); la dosis más baja de 10 mg/kg es aproximadamente 1,5 veces mayor que la dosis clínica de 300 mg sobre la base de la exposición AUC. Las dosis más altas de canagliflozina (100 mg/kg) en ratas macho y hembra aumentaron la incidencia de feocromocitomas y tumores de los túbulos renales. Teniendo en cuenta la exposición AUC, el NOEL de 30 mg/kg/día para los feocromocitomas y los tumores de túbulos renales es aproximadamente 4,5 veces la exposición con la dosis clínica diaria de 300 mg. Teniendo en cuenta los estudios mecanísticos preclínicos y clínicos, los tumores de células de Leydig, los tumores de túbulos renales y los feocromocitomas se consideran específicos de las ratas. Los tumores de túbulos renales y los feocromocitomas inducidos por canagliflozina en ratas parecen estar causados por una malabsorción de hidratos de carbono como consecuencia de la actividad inhibitoria de canagliflozina en el SGLT1 intestinal de la rata; los estudios clínicos mecanísticos no han demostrado una mala absorción de los hidratos de carbono en seres humanos con dosis de canagliflozina de hasta 2 veces la dosis clínica máxima recomendada. Los tumores de células de Leydig se asocian a un aumento de la hormona luteinizante (LH), que es un mecanismo conocido de formación de tumores de células de Leydig en las ratas. En un estudio clínico de 12 semanas de duración, no se observó un aumento de la LH sin estímulos en pacientes varones tratados con canagliflozina.

### Metformina

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y fertilidad.

Evaluación del riesgo ambiental: no se espera ningún impacto medioambiental derivado del uso clínico de alguno de los principios activos canagliflozina o metformina de Vokanamet.

### Canagliflozina/metformina

En un estudio sobre el desarrollo embrionario en ratas, metformina en monoterapia (300 mg/kg/día) produjo ausencia de osificación u osificación incompleta, mientras que canagliflozina en monoterapia (60 mg/kg/día) no tuvo efectos. Cuando se administró canagliflozina/metformina en dosis de 60/300 mg/kg/día (niveles de exposición 11 y 13 veces mayores que la exposición clínica para canagliflozina y metformina, respectivamente, con dosis de 300/2.000 mg), los efectos fueron más pronunciados que los de metformina en monoterapia.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo de los comprimidos

Celulosa microcristalina  
Hipromelosa  
Croscarmelosa sódica  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento con película

#### *Vokanamet 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película*

Macrogol (3350)  
Alcohol polivinílico  
Talco  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro negro (E172)

Vokanamet 50 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

Macrogol (3350)  
Alcohol polivinílico  
Talco  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

Vokanamet 150 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

Macrogol (3350)  
Alcohol polivinílico  
Talco  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

Vokanamet 150 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

Macrogol (3350)  
Alcohol polivinílico  
Talco  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro negro (E172)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Período de validez**

3 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de HDPE con cierre a prueba de niños, con precinto sellado por inducción y desecante.  
Los frascos contienen 20 ó 60 comprimidos recubiertos con película.

Tamaños de envases:

1 x 20 comprimidos recubiertos con película

1 x 60 comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple conteniendo 180 (3 x 60) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Vokanamet 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/14/918/001 (20 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/14/918/002 (60 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/14/918/003 (180 comprimidos recubiertos con película)

Vokanamet 50 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/14/918/004 (20 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/14/918/005 (60 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/14/918/006 (180 comprimidos recubiertos con película)

Vokanamet 150 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/14/918/007 (20 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/14/918/008 (60 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/14/918/009 (180 comprimidos recubiertos con película)

Vokanamet 150 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/14/918/010 (20 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/14/918/011 (60 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/14/918/012 (180 comprimidos recubiertos con película)

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 23 de Abril de 2014  
Fecha de la última renovación: 18 de Diciembre de 2018

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

11/2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.