

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VOKANAMET® Canagliflozina/Clorhidrato de metformina Comprimidos recubiertos

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Los comprimidos de 50 mg de canagliflozina/850 mg de clorhidrato de metformina son comprimidos de liberación inmediata, con forma de cápsula, recubiertos con una película de color rosa con la inscripción “CM” de un lado y “358” del otro lado.

Los comprimidos de 50 mg de canagliflozina/1000 mg de clorhidrato de metformina son comprimidos de liberación inmediata, con forma de cápsula, recubiertos con una película de color beige con la inscripción “CM” de un lado y “551” del otro lado.

Los comprimidos de 150 mg de canagliflozina/850 mg de clorhidrato de metformina son comprimidos de liberación inmediata, con forma de cápsula, recubiertos con una película de color amarillo claro con la inscripción “CM” de un lado y “418” del otro lado.

Los comprimidos de 150 mg de canagliflozina/1000 mg de clorhidrato de metformina son comprimidos de liberación inmediata, con forma de cápsula, recubiertos con una película de color púrpura con la inscripción “CM” de un lado y “611” del otro lado.

Excipientes: hipromelosa 2910, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina baja densidad, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado), dióxido de titanio, Macrogol 3350, talco, óxido de hierro amarillo (solamente los comprimidos de 50 mg/1000 mg y 150 mg/850 mg), óxido de hierro rojo (solamente los comprimidos de 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg y 150 mg/1000 mg) y óxido de hierro negro (solamente los comprimidos de 50 mg/850 mg y 150 mg/1000 mg).

INDICACIONES

VOKANAMET® está indicado en adultos de 18 años de edad y mayores con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico:

- en pacientes que no logren un control suficiente con las dosis máximas toleradas de metformina en monoterapia
- en pacientes que a pesar de recibir las dosis máximas toleradas de metformina junto con otros medicamentos hipoglicémicos incluyendo la insulina, no logren un control glicémico adecuado
- en pacientes ya tratados con la combinación de canagliflozina y metformina en comprimidos distintos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología - Adultos de 18 años de edad y mayores

La posología de VOKANAMET[®] (canagliflozina y clorhidrato de metformina) debe individualizarse en base a la efectividad y la tolerabilidad, sin exceder la dosis máxima recomendada de 150 mg de canagliflozina/1000 mg de clorhidrato de metformina dos veces al día. El aumento escalonado de la dosis debe ser gradual para reducir los efectos secundarios gastrointestinales (GI) asociados con el uso de la metformina.

Dosis de Inicio Recomendada

- En pacientes actualmente tomando canagliflozina y sin tratamiento actual con metformina
 - En pacientes que toman canagliflozina 100 mg al día, cambiar a VOKANAMET[®] 50 mg/850 mg dos veces al día con los alimentos.
 - En pacientes que toman canagliflozina 300 mg al día, cambiar a VOKANAMET[®] 150 mg/850 mg dos veces al día con los alimentos.
- En pacientes que ya han sido tratados con metformina y no con canagliflozina, cambiar a una dosis diaria total similar de metformina con canagliflozina 50 mg o 150 mg tomados dos veces al día con los alimentos. Una dosis con canagliflozina 150 mg dos veces al día puede considerarse para pacientes con una velocidad de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 60 mL/min/1,73 m² [CrCl ≥ 60 mL/min], que necesitan un control glicémico más estricto y que tienen un riesgo bajo de reacciones adversas asociadas con un volumen intravascular reducido con el tratamiento con VOKANAMET[®] (ver “Poblaciones Especiales” más abajo y “Advertencias y Precauciones”).

Se debe utilizar una dosis de inicio de VOKANAMET[®] con 50 mg de canagliflozina administrada dos veces al día en pacientes que toman diuréticos del asa y pacientes ≥ 75 años de edad. En pacientes con evidencia de volumen intravascular reducido, se recomienda corregir esta condición antes de iniciar el tratamiento con VOKANAMET[®] (ver “Advertencias y Precauciones”).

- Los pacientes en tratamiento con los componentes individuales de canagliflozina y metformina pueden cambiar a VOKANAMET[®] con las mismas dosis diarias totales de cada componente tomadas o la dosis más cercana terapéuticamente adecuada.

Para pacientes que toleran VOKANAMET[®] con 50 mg de canagliflozina tomado dos veces al día con una TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m² [CrCl ≥ 60 mL/min] y que requieran un control glicémico más estricto, la dosis puede incrementarse a VOKANAMET[®] conteniendo 150 mg de canagliflozina tomado dos veces al día (ver “Advertencias y Precauciones”).

Cuando se utiliza VOKANAMET[®] como tratamiento agregado a insulina o algún secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea), se puede considerar una dosis más baja de insulina o del secretagogo de insulina para disminuir el riesgo de hipoglicemia (ver “Advertencias y Precauciones” y “Reacciones Adversas”).

Administración

VOKANAMET[®] debe administrarse de manera oral dos veces al día con las comidas para reducir el riesgo de los efectos secundarios gastrointestinales asociados con el uso de metformina. Los comprimidos deben ingerirse enteros.

Dosis perdida

Si se omite una dosis, se debe administrar tan pronto el paciente lo recuerde a menos que sea casi la hora de la dosis siguiente, en cuyo caso, los pacientes deben saltarse la dosis omitida y tomar el medicamento en el momento de la siguiente dosis regular programada.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (< 18 años de edad)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de VOKANAMET[®] en pacientes pediátricos.

Personas de edad avanzada

Debido al potencial de una función renal disminuida en sujetos ancianos, la dosis de VOKANAMET[®] debe ajustarse con base en la función renal. Es necesaria la evaluación regular de la función renal (ver “Advertencias y Precauciones”).

En pacientes ≥ 75 años de edad, la dosis de inicio de VOKANAMET[®] es 50 mg de canagliflozina y la dosis actual de metformina ya tomada o la dosis más cercana terapéuticamente apropiada dos veces al día. Deben tomarse en consideración la función renal y riesgo de depleción de volumen (ver “Advertencias y Precauciones” y “Reacciones Adversas”).

Insuficiencia renal

En pacientes con una velocidad de filtración glomerular estimada (TFGe) 45 a < 60 mL/min/1,73 m² [CrCl 45 a < 60 mL/min], el tratamiento con VOKANAMET[®] se limita a una dosis conteniendo 50 mg de canagliflozina dos veces al día. VOKANAMET[®] no debe iniciarse en pacientes con una TFGe < 45 mL/min/1,73 m² [CrCl < 45 mL/min] y debe discontinuarse cuando la TFGe es, persistentemente, < 45 mL/min/1,73 m² [CrCl < 45 mL/min] (ver “Advertencias y Precauciones”).

CONTRAINDICACIONES

VOKANAMET[®] está contraindicado en pacientes con:

- Insuficiencia renal moderada a grave (pacientes con TFGe < 45 mL/min/1,73 m² o CrCl < 45 mL/min).
- Trastornos agudos que puedan alterar la función renal como: deshidratación, infección grave, shock.
- Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular como: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación etílica aguda, alcoholismo.
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética (CAD), con o sin coma (ver “Advertencias y Precauciones”).
- Historia de hipersensibilidad a la canagliflozina, metformina o alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

General

La seguridad y efectividad de VOKANAMET® en pacientes con diabetes tipo 1 no ha sido establecida. El uso de VOKANAMET® debe evitarse en estos pacientes.

Acidosis láctica

La acidosis láctica es rara, pero seria (mortalidad alta en la ausencia de tratamiento rápido), complicación metabólica que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Los casos informados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa. La incidencia de la acidosis láctica puede y debe reducirse también mediante la evaluación de otros factores de riesgo asociados tales como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia.

Diagnóstico

Debe tomarse en consideración el riesgo de acidosis láctica en el caso de signos no específicos, tales como calambres musculares, trastornos digestivos, como dolor abdominal y astenia grave.

La acidosis láctica se caracteriza por la disnea acidótica, el dolor abdominal, la hipotermia y el coma. Los hallazgos del laboratorio de diagnóstico son pH sanguíneo disminuido, niveles de lactato en plasma superiores a 5 mmol/L y un índice de diferencia aniónica y lactato/piruvato aumentado. Si se sospecha la existencia de acidosis metabólica, se debe discontinuar el tratamiento con el producto medicinal y se debe hospitalizar al paciente de inmediato (ver *Sobredosis*).

Cetoacidosis diabética

Los pacientes con un antecedente de cetoacidosis diabética (CAD) fueron excluidos de los estudios clínicos con canagliflozina. VOKANAMET® debe ser usado con precaución en los pacientes con un antecedente de CAD.

Los casos raros de CAD, incluyendo casos potencialmente mortales y fatales, han sido reportados en la vigilancia posterior en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 mellitus tratados con inhibidores de SGLT2, incluyendo canagliflozina.

Diabetes mellitus tipo 1

Existe un aumento en el riesgo de CAD en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que toman canagliflozina. En un estudio clínico de 18 semanas (N=351), se reportó CAD en 5,1% (6/117), 9,4% (11/117) y 0,0% (0/117) de los pacientes con 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina, y placebo, respectivamente. Los eventos de CAD requirieron de hospitalización en 12 pacientes. Cinco de estos pacientes se presentaron con valores de glucosa en la sangre de menos de 13,9 mmol/L [250 mg/dl]. Se identificaron en la mayoría de los pacientes condiciones concomitantes (por ejemplo, infección, cesación de terapia de insulina) conocidas por aumentar el riesgo de desarrollo de CAD.

Diabetes mellitus tipo 2

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se ha reportado CAD con el uso de canagliflozina. En el programa de desarrollo clínico, se reportaron eventos adversos graves de CAD, cetoacidosis, acidosis metabólica y acidosis en 0,09% (10/10687) de los pacientes tratados con canagliflozina,

todos los cuales fueron hospitalizados. También se ha reportado CAD durante la vigilancia posterior a la comercialización y esta ha ocurrido en los pacientes con valores de glucosa en la sangre de menos de 13,9 mmol/L [250 mg/dl] (ver “Reacciones Adversas”).

Por lo tanto, en los pacientes con diabetes tipo 2 que se presentan con acidosis metabólica, debe considerarse un diagnóstico de CAD incluso si los niveles de glucosa en sangre son menores a 13,9 mmol/L [250 mg/dl]. Los pacientes que toman VOKANAMET® deben ser analizados para cetonas cuando estos se presenten con signos y síntomas de acidosis metabólica, tales como dificultad para respirar, náusea, vómito, dolor abdominal, sensación de confusión, aliento con olor a fruta, y fatiga o somnolencia inusual, con el fin de prevenir un diagnóstico demorado y para asegurar el manejo apropiado de los pacientes.

En pacientes con diabetes tipo 2 diagnosticados con CAD, el tratamiento con VOKANAMET® debe ser discontinuado de inmediato. Considere interrumpir el tratamiento con VOKANAMET® en los pacientes con diabetes tipo 2 que sean hospitalizados para procedimientos quirúrgicos mayores o enfermedad médica grave aguda. El tratamiento con VOKANAMET® puede ser reiniciado una vez que la condición del paciente se haya estabilizado.

Amputación de miembros inferiores

Se ha observado en estudios a largo plazo de canagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 con enfermedad cardiovascular establecida (ECV) o al menos dos factores de riesgo para ECV, un aumento del riesgo aproximadamente de 2 veces de amputación de miembros inferiores (principalmente del pie y zona media del pie) en pacientes tratados con canagliflozina (ver “Reacciones Adversas”). Como no se ha establecido un mecanismo subyacente, los factores de riesgo para la amputación, aparte de los factores de riesgo generales, son desconocidos

Antes de iniciar VOKANAMET®, considerar los factores en la historia del paciente que podrían aumentar el riesgo de amputación. Como medidas preventivas, se debe considerar monitorear estrechamente a los pacientes con un mayor riesgo de eventos de amputación y aconsejar a los pacientes sobre la importancia de las rutinas preventivas del cuidado del pie y mantener una hidratación adecuada. También se debería considerar finalizar el tratamiento de VOKANAMET® en pacientes que desarrollan eventos que podrían preceder a la amputación, tales como, úlceras cutáneas en extremidades bajas, osteomielitis o gangrena.

Volumen intravascular reducido

Debido a su mecanismo de acción, canagliflozina aumenta la excreción de glucosa urinaria (EUG) e induce una diuresis osmótica que puede reducir el volumen intravascular. Los pacientes más susceptibles a las reacciones adversas relacionadas con un volumen intravascular reducido (p. ej., mareo postural, hipotensión ortostática o hipotensión) incluidos pacientes en tratamiento con diuréticos del asa, pacientes con insuficiencia renal moderada y pacientes ≥ 75 años de edad (ver *Posología y forma de administración y Reacciones adversas*).

En estudios clínicos controlados con placebo de canagliflozina, aumentos de las reacciones adversas relacionadas con un volumen intravascular reducido se observaron con mayor frecuencia con la dosis de 300 mg y se presentaron con mayor frecuencia en los primeros tres meses (ver *Reacciones adversas*).

Debido al volumen intravascular reducido, generalmente se observaron pequeños aumentos promedio dependientes de la dosis en la creatinina sérica y disminuciones concomitantes de TFGe en las primeras seis semanas del inicio del tratamiento con canagliflozina. En pacientes

susceptibles a reducciones mayores del volumen intravascular, como las descritas con anterioridad, se observaron algunas veces mayores disminuciones de la TFGe (> 30%) que luego mejoraron y, en raras ocasiones, precisaron la interrupción del tratamiento con canagliflozina (ver “Reacciones Adversas”).

Se debe advertir a los pacientes para que informen sobre los síntomas relacionados con volumen intravascular reducido. De forma poco frecuente, estas reacciones adversas dieron lugar a la interrupción del tratamiento con canagliflozina y generalmente se trataron con la modificación del régimen farmacológico antihipertensivo (incluidos los diuréticos) mientras se continuaba con el tratamiento con canagliflozina. En pacientes con reducción del volumen, se recomienda corregir esta condición antes del inicio del tratamiento con VOKANAMET®.

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con VOKANAMET®. Se recomienda un monitoreo de la función renal más frecuente en pacientes con una TFGe < 60 mL/min/1,73 m² [CrCl < 60 mL/min] No debe utilizarse VOKANAMET® en pacientes con TFGe < 45 mL/min/1,73 m² (CrCl < 45 mL/min).

Función renal

Dado que la metformina se excreta por el riñón, la función renal debe ser evaluada antes del inicio de la terapia con VOKANAMET® y en adelante, al menos una vez al año (ver *Contraindicaciones*). En pacientes con riesgo de desarrollo de insuficiencia renal (por ejemplo, personas de edad avanzada), o en pacientes con una TFGe < 60 mL/min/1,73 m², la función renal debe ser evaluada con mayor frecuencia.

VOKANAMET® se debe interrumpir si se presenta evidencia de insuficiencia renal (por ejemplo, niveles de creatinina ≥ 1,5 mg/dL para hombres o ≥ 1,4 mg/dL para mujeres, o aclaramiento de creatinina anormal). El tratamiento con VOKANAMET® no debe iniciarse en pacientes con valores de TFGe < 45 mL/min/1,73 m² (CrCl < 45 mL/min) y debe interrumpirse cuando los valores de TFGe continúen en < 45 mL/min/1,73 m² (CrCl < 45 mL/min).

La disminución de la función renal ocurre más comúnmente en pacientes de edad avanzada y puede ser asintomática. Se debe tener cuidado especial en situaciones donde la función renal puede verse afectada, por ejemplo al iniciar un tratamiento antihipertensivo o diurético o cuando se inicie un tratamiento con un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

El/Los medicamento(s) concomitantes que pueden afectar la función renal o pueden provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de la metformina debe/n utilizarse con cuidado (ver *Interacciones y Propiedades farmacológicas*).

Administración del agente de contraste yodado

La administración intravascular de los agentes de contraste yodados en los estudios radiológicos puede provocar insuficiencia renal, la cual ha sido asociada con la acidosis láctica en pacientes que reciben tratamiento con metformina. Por lo tanto, el tratamiento con VOKANAMET® debe interrumpirse antes, o en el momento de la prueba y no restablecerse hasta 48 horas más tarde y solamente luego de que se haya vuelto a evaluar la función renal y se haya determinado que la misma es normal (ver *Interacciones*).

Cirugía

Como VOKANAMET[®] contiene clorhidrato de metformina, debe discontinuarse el tratamiento 48 horas antes de la cirugía electiva con anestesia general, espinal o epidural. La administración de VOKANAMET[®] generalmente no debe reanudarse antes de transcurridas 48 horas y solamente debe hacerse luego de haber vuelto a evaluar la función renal y de haberla hallado normal.

Cambio en el estado clínico de los pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente

Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada en tratamiento con VOKANAMET[®] que desarrolla anormalidades de laboratorio o enfermedades clínicas (especialmente enfermedades imprecisas y poco definidas) debe ser evaluado rápidamente en busca de indicios de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indica, los niveles de pH de la sangre, de lactato, de piruvato y de metformina. Si se produce una acidosis de cualquier tipo, la administración de VOKANAMET[®] debe interrumpirse inmediatamente y deben iniciarse otras medidas correctivas adecuadas.

Insuficiencia hepática

Como se ha asociado a la insuficiencia hepática con algunos casos de acidosis láctica con metformina, VOKANAMET[®] generalmente debe evitarse en pacientes que tengan evidencia clínica o de laboratorio que indique la presencia de una enfermedad hepática.

Hipoglicemia en el tratamiento complementario con insulina o secretagogos de insulina

La canagliflozina demostró tener una baja incidencia de hipoglicemia durante su administración como monoterapia o como tratamiento complementario con agentes hipoglicémicos no asociados con la hipoglicemia. Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilureas) causan hipoglicemia. El uso de canagliflozina como tratamiento complementario con insulina o con un secretagogo de insulina (p. ej., las sulfonilureas) se asoció a una incidencia de hipoglicemia superior a la del placebo.

Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglicemia, una reducción de la dosis de insulina o del secretagogo de insulina puede ser considerada (ver *Posología y forma de administración y Reacciones adversas*).

Infecciones micóticas genitales

De manera coherente con el mecanismo de inhibición SGLT2 con aumento de EUG, candidiasis vulvovaginal en mujeres y balanitis o balanopostitis en hombres fueron reportados en los ensayos clínicos (ver “Reacciones Adversas”). Los pacientes de sexo masculino y femenino con antecedentes de infecciones micóticas genitales tenían más probabilidades de desarrollar una infección. La balanitis o balanopostitis se produjo principalmente en pacientes de sexo masculino no circuncidados; también se informaron episodios de fimosis. En un análisis conjunto de 8 ensayos controlados, el 0,2% de los pacientes de sexo masculino se sometieron a la circuncisión. La mayoría de las infecciones micóticas genitales se trataron con tratamientos fungicida tópicos, prescritos por un profesional de la salud o mediante autotratamientos mientras continuaban el tratamiento con canagliflozina.

Consumo de alcohol

Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que no beban alcohol en exceso mientras reciben el tratamiento con VOKANAMET[®] (ver “Advertencias y Precauciones”).

Estados de hipoxia

El colapso cardiovascular (shock) por cualquier causa (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva aguda, infarto del miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por la hipoxemia) se ha asociado con la acidosis láctica y también puede causar azotemia prerrenal. Cuando ocurren tales episodios en pacientes en tratamiento con VOKANAMET[®], la administración del medicamento debe discontinuarse inmediatamente.

Fracturas óseas

Tenga en cuenta factores que contribuyen al riesgo de fractura antes de iniciar el tratamiento con canagliflozina.

INTERACCIONES

No se han realizado estudios farmacocinéticos de interacción medicamentosa con VOKANAMET[®]. Sin embargo, tales estudios se han realizado con los principios activos individuales (canagliflozina y metformina) de VOKANAMET[®].

La coadministración de canagliflozina (300 mg una vez por día) y de metformina (2000 mg una vez al día) no tuvo un efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la canagliflozina ni de la metformina.

Canagliflozina

Evaluación in vitro de las interacciones

El metabolismo de la canagliflozina se realiza principalmente a través de la conjugación de glucurónido mediada por la transferasa glucuronosil UDP 1A9 (UGT1A9) y 2B4 (UGT2B4).

En los estudios *in vitro*, la canagliflozina no inhibió el citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ni CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, tampoco indujo a CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 en concentraciones más elevadas que las terapéuticas. La canagliflozina inhibió débilmente a CYP3A4 *in vitro*. Sin embargo, con base en un estudio clínico, no se observó una interacción clínicamente relevante. Por lo tanto, no se espera que la canagliflozina altere el aclaramiento metabólico de los medicamentos coadministrados que se metabolizan con estas enzimas.

La canagliflozina es un sustrato de P-glicoproteína (P-gp) e inhibe el transporte mediado por la P-glicoproteína de la digoxina con potencia baja.

Evaluación in vivo de las interacciones

Se realizaron estudios específicos de interacciones medicamentosas para investigar los efectos de los inhibidores o inductores de las enzimas metabolizadoras de fármacos UGT1A9 y UGT2B4 y de los transportadores P-gp y MRP2 sobre la farmacocinética de la canagliflozina, y también para evaluar los efectos de la canagliflozina en la farmacocinética del sustrato de la P-gp digoxina.

Efectos de otros fármacos sobre canagliflozina

En los estudios clínicos, se evaluaron los efectos de otros medicamentos sobre la canagliflozina. La ciclosporina, la hidroclorotiazida, los anticonceptivos orales (etinil estradiol y levonorgestrel), la metformina y la probenecida no tuvieron un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la canagliflozina.

Rifampicina: La coadministración con rifampicina, un inductor no selectivo de varias enzimas uridinadifosfato glucuroniltransferasas (UGT) y de transportadoras de fármacos, tales como UGT1A9, UGT2B4, P-gp y MRP2, disminuye la exposición a la canagliflozina. Estas disminuciones de la exposición a canagliflozina pueden disminuir su eficacia. Si un inductor combinado de estas UGT y sistemas de transporte de fármacos (p.ej., rifampicina, fenitoína, barbitúricos, fenobarbital, ritonavir, carbamazepina, efavirenz, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) deben coadministrarse con VOKANAMET[®], se debe monitorear HbA_{1c} en los pacientes que reciben VOKANAMET[®] conteniendo 50 mg canagliflozina dos veces al día con la posibilidad de aumentar la dosis a VOKANAMET[®] conteniendo 150 mg de canagliflozina dos veces al día si se requiere un control glicémico adicional. En pacientes con una TFGe de 45 a < 60 mL/min/1,73 m² [CrCl 45 a < 60 mL/min], utilizando VOKANAMET[®] conteniendo 50 mg de canagliflozina dos veces al día que estén recibiendo terapia concomitante con un inductor de la enzima UGT y que requieran un control glicémico adicional, otras terapias hipoglicémicas deben ser consideradas.

Efectos de canagliflozina sobre otros fármacos

En los estudios de interacción llevados a cabo en sujetos sanos, canagliflozina en estado estacionario no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la metformina, de los anticonceptivos orales (etinil estradiol y levonorgestrel), de la gliburida, de la simvastatina, del paracetamol, de la hidroclorotiazida ni de la warfarina.

Digoxina: La combinación de canagliflozina 300 mg diarios durante 7 días con una única dosis de 0,5 mg de digoxina seguida de 0,25 mg diariamente durante 6 días provocó un aumento del 20% en el AUC y un aumento del 36% en el C_{max} de digoxina, posiblemente debido a una interacción en el nivel de la P-gp. Los pacientes que toman digoxina u otros glicósidos cardíacos (p.ej., digitoxina), deben monitorearse apropiadamente.

Interferencia de la prueba de laboratorio/medicamento

Ensayo 1,5-AG

Los aumentos en la excreción de glucosa urinaria con canagliflozina pueden reducir falsamente los niveles de 1,5-anhidroglucitol (1,5 AG) y hacer que las mediciones de 1,5 AG no sean confiables en la evaluación del control glicémico. Por lo tanto, los ensayos 1,5-AG no deben utilizarse para la evaluación del control glicémico en pacientes que reciben tratamiento con VOKANAMET[®]. Para más detalles, es aconsejable que se comunique con el fabricante específico del ensayo 1,5-AG.

Prueba de glucosa en orina

Debido al mecanismo de acción de la canagliflozina, los pacientes que toman VOKANAMET[®] tendrán un resultado positivo en la prueba de glucosa en la orina.

Metformina

Existe un mayor riesgo de que se produzca acidosis láctica en la intoxicación aguda con alcohol (particularmente en el caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática) debido al principio activo metformina de VOKANAMET[®] (ver “Advertencias y Precauciones”). Debe evitarse el consumo de alcohol y de medicamentos que contengan alcohol.

Los fármacos catiónicos (p. ej., amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina) que se eliminan por la secreción renal tubular, teóricamente poseen el potencial de interacción con la metformina ya que compiten por

los sistemas de transporte renal tubular comunes. Aunque tales interacciones todavía son teóricas (con la excepción de la cimetidina), se recomienda un monitoreo cuidadoso del paciente y un ajuste de la dosis de VOKANAMET[®] y/o del medicamento que produce la interferencia en los pacientes que toman medicamentos catiónicos que se excretan mediante el sistema de secreción renal tubular proximal.

La administración intravascular de agentes de contraste yodados en los estudios radiológicos puede provocar una insuficiencia renal, que produce la acumulación de metformina y un riesgo de acidosis láctica. Por lo tanto, la administración de VOKANAMET[®] debe interrumpirse antes, o en el momento de la prueba y no restablecerse hasta 48 horas más tarde y solamente debe hacerse luego de haber vuelto a evaluar la función renal y de haberla hallado normal (ver “Advertencias y Precauciones”).

Los glucocorticoides (administrados por vía local y sistémica), los simpatomiméticos y los diuréticos poseen una actividad hiperglicémica intrínseca. Se le debe informar al paciente y se deben realizar monitoreos más frecuentes de glucosa en sangre, especialmente al comienzo del tratamiento con tales medicamentos. Si es necesario, la dosis del medicamento hipoglicémico debe ajustarse durante el tratamiento con el otro medicamento y al interrumpir su administración.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados con VOKANAMET[®] o sus componentes individuales en mujeres embarazadas.

Los estudios con canagliflozina en animales no muestran efectos nocivos directos ni indirectos en lo que respecta a la toxicidad reproductiva (ver *Información no clínica*).

Una cantidad limitada de datos de la administración de metformina en mujeres embarazadas no indica un incremento del riesgo de anomalías congénitas. Los estudios con metformina en animales no muestran efectos nocivos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto ni el desarrollo postnatal (ver *Información no clínica*).

Durante el embarazo, considere tratamientos alternativos adecuados, especialmente durante el segundo y tercer trimestre. VOKANAMET[®] no debe administrarse durante el embarazo, si es detectado un embarazo debería discontinuarse el medicamento.

Lactancia

No se realizaron estudios en animales que amamantan con los principios activos combinados de VOKANAMET[®].

Los datos farmacodinámicos y toxicológicos en animales de los que se dispone han demostrado excreción de canagliflozina en la leche. Se ignora si la canagliflozina se excreta en la leche humana. Los estudios en ratas que amamantan muestran que la metformina se excreta en la leche y alcanza niveles comparables con los del plasma. La metformina se excreta en la leche materna humana.

No puede excluirse un riesgo para el lactante. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con VOKANAMET[®], teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre (ver *Información no clínica*).

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de VOKANAMET[®] sobre la fertilidad en seres humanos. En los estudios en animales no se observó que la canagliflozina tuviera efectos sobre la fertilidad (ver *Información no clínica*).

La metformina no afectó la fertilidad de las ratas machos y hembras al administrarse en dosis de

hasta 600 mg/kg/día, lo cual equivale aproximadamente a 3 veces la dosis diaria máxima recomendada para los seres humanos con base en las comparaciones del área de superficie corporal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

VOKANAMET[®] no tiene ninguna influencia conocida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, se debe informar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglicemia cuando se administre VOKANAMET[®] como tratamiento complementario con insulina o secretagogos de la insulina, y del riesgo elevado de reacciones adversas relacionadas con un volumen intravascular reducido, como el mareo postural (ver *Posología y forma de administración*, “Advertencias y Precauciones”, y “Reacciones Adversas”).

REACCIONES ADVERSAS

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran razonablemente asociados con el uso de canagliflozina en base a la evaluación completa de la información disponible sobre eventos adversos. No se puede determinar con fiabilidad una relación causal con canagliflozina y metformina en casos individuales. Además, dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Canagliflozina

La seguridad de la canagliflozina se evaluó en 10285 pacientes con diabetes tipo 2, entre ellos, 5151 pacientes tratados con canagliflozina en combinación con metformina. Además, se realizó un estudio de fase 2, controlado con placebo, doble ciego y de 18 semanas con dos dosis diarias (canagliflozina 50 mg o 150 mg como tratamiento complementario con 500 mg de metformina) en 279 pacientes en el cual 186 pacientes se trataron con canagliflozina como tratamiento complementario de la metformina.

Se realizaron análisis de seguridad en pacientes que recibieron canagliflozina como tratamiento complementario de la metformina (con o sin otros agentes hipoglicémicos), como tratamiento complementario de la insulina (con o sin otros agentes hipoglicémicos, incluida la metformina), como tratamiento complementario de la sulfonilurea y canagliflozina como monoterapia. Cinco estudios controlados con placebo y con control activo investigaron la canagliflozina como tratamiento complementario de otros agentes hipoglicémicos: dos con metformina (26 y 52 semanas); dos con metformina y sulfonilurea (26 y 52 semanas) y uno con metformina y pioglitazona (26 semanas). Un estudio controlado con placebo investigó el uso de la canagliflozina como tratamiento complementario del régimen del tratamiento actual para la diabetes (que incluye la metformina) en pacientes de edad avanzada. Se completaron estudios cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2; se realizaron los análisis de seguridad en dos subestudios controlados con placebo (18 semanas) de este estudio cardiovascular que investigó la canagliflozina en combinación con la sulfonilurea y con la insulina. Se estudió la canagliflozina como monoterapia en un estudio de 26 semanas de duración controlado con placebo.

Se realizó la evaluación primaria de la seguridad y la tolerabilidad en un análisis agrupado (N = 2313) de cuatro ensayos clínicos de 26 semanas controlados con placebo (monoterapia y tratamiento complementario con metformina, con metformina y sulfonilurea, y con metformina y

pioglitazona). Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia durante el tratamiento ($\geq 5\%$) fueron la candidiasis vulvovaginal, infecciones del tracto urinario y la poliuria o polaquiuria. Las reacciones adversas que causaron la interrupción del tratamiento en $\geq 0,5\%$ de todos los pacientes tratados con canagliflozina a en estos estudios fueron la candidiasis vulvovaginal (0,7% de las mujeres) y la balanitis o balanopostitis (0,5% de los varones). Se realizaron análisis adicionales de seguridad (incluidos los datos a largo plazo) durante todo el programa de desarrollo de la canagliflozina (estudios controlados con placebo y con control activo) para evaluar los eventos adversos informados con el fin de identificar las reacciones adversas.

La Tabla 1 enumera las reacciones adversas informadas en el $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con canagliflozina en los cuatro estudios clínicos de 26 semanas, agrupados, controlados con placebo (N = 2313), que incluyen 1275 pacientes en la combinación de canagliflozina y metformina.

Tabla 1: Reacciones adversas a partir de cuatro ensayos de 26 semanas, agrupados, controlados con placebo¹ notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con canagliflozina			
Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Canagliflozina 100 mg N = 833 %	Canagliflozina 300 mg N = 834 %	Placebo N = 646 %
Trastornos gastrointestinales			
Constipación	15 (1,8)	19 (2,3)	6 (0,9)
Náuseas	18 (2,2)	19 (2,3)	10 (1,5)
Sed ²	23 (2,8)	19 (2,3)	1 (0,2)
Trastornos renales y urinarios			
Poliuria o polaquiuria ³	44 (5,3)	38 (4,6)	5 (0,8)
Infección del tracto urinario ⁴	49 (5,9)	36 (4,3)	26 (4,0)
Trastornos del sistema reproductor y de la mama			
Balanitis o balanopostitis ⁵	17 (4,2)	15 (3,7)	2 (0,6)
Candidiasis vulvovaginal ⁶	44 (10,4)	49 (11,4)	10 (3,2)

¹ Incluye monoterapia y tratamiento complementario con metformina, con metformina y sulfonilurea, y con metformina y pioglitazona.

² Sed incluye los términos Sed (1,3%, 1,9%, 0,2%) con incidencias respectivas para canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, y también incluye los términos Boca seca y Polidipsia con incidencias $< 1\%$ en todos los grupos de tratamiento.

³ Poliuria o polaquiuria incluye los términos Poliuria (0,7%, 1,4%, 0,0%) y Polaquiuria (4,2%, 3,1%, 0,6%) con incidencias para canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo respectivamente; también incluye los términos Aumento de diuresis, Urgencia miccional y Nicturia, con incidencias $< 1\%$ en todos los grupos de tratamiento.

⁴ Infección del tracto urinario incluye los términos Infección del tracto urinario (5,5%, 4,1%, 4,0%) con incidencias para canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente, y también incluye los términos Cistitis, Infección del riñón y Sepsis urológica, con incidencias $< 1\%$ en todos los grupos de tratamiento. No se observaron desequilibrios entre canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respecto a infecciones

renales o urosepsis.

⁵ Balanitis o Balanopostitis incluye los términos Balanitis (2,2%, 1,7%, 0,0%) y Balanopostitis (1,0%, 0,7%, 0,3%), con incidencias para canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente; también incluye los términos Balanitis candidiásica e Infección genital micótica, con incidencias < 1% en todos los grupos de tratamiento.

⁶ Candidiasis vulvovaginal incluye los términos Candidiasis vulvovaginal (1,6%, 2,8%, 1,0%) e Infección vulvovaginal micótica (5,9%, 5,3%, 1,3%), Vulvovaginitis (1,9%, 1,6%, 0,0%) e Infección vaginal (1,2%, 1,6%, 0,6%) con tales incidencias para canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente; y también incluye los términos Vulvitis e Infección genital micótica, con incidencias < 1% en todos los grupos de tratamiento.

Otras reacciones adversas en los estudios clínicos de canagliflozina que se produjeron con una tasa < 2% en los estudios controlados con placebo fueron las reacciones adversas relacionadas con un volumen intravascular reducido (mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión, deshidratación y síncope) (ver a continuación), erupciones cutáneas y urticaria.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Cetoacidosis diabética

Se identificó CAD como una reacción adversa durante la vigilancia posterior a la comercialización. En una revisión de los datos del programa de desarrollo clínico de diabetes mellitus tipo 2, las tasas de incidencia de los eventos adversos graves de CAD, cetoacidosis, acidosis metabólica y acidosis fueron de 0,0522 (0,07%, 4/5337), 0,0763 (0,11%, 6/5350), y 0,0238 (0,03%, 2/6909) por 100 paciente-años con 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina, y un comparador, respectivamente. De los 10 pacientes con canagliflozina, se reportó que 6 (3 con 100 mg de canagliflozina, 3 con 300 mg de canagliflozina) tenían diabetes autoinmune (diabetes autoinmune latente de la adultez [LADA] o diabetes tipo 1) o dieron positivo para el análisis de anticuerpos de GAD65 mientras que ningún paciente con el comparador fue diagnosticado con diabetes autoinmune y 8 de los 10 pacientes estaban recibiendo terapia con insulina. Los valores de glucosa en la sangre en 9 pacientes con canagliflozina alrededor del momento de su admisión oscilaron desde 19,3 mmol/L [347 mg/dL] hasta 31,7 mmol/L [571 mg/dL]. Un paciente tuvo valores de glucosa en la sangre que oscilaron desde 8,2 mmol/L [148 mg/dL] hasta 17,8 mmol/L [320 mg/dL] (ver “Advertencias y Precauciones”).

Amputación de miembros inferiores

En pacientes con diabetes tipo 2 que tienen una enfermedad cardiovascular establecida o al menos dos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, canagliflozina fue asociada con un riesgo aproximadamente 2 veces mayor de amputación de miembros inferiores como se observa en el programa integrado CANVAS compuesto por CANVAS y CANVAS-R, dos ensayos grandes, a largo plazo, aleatorios, controlados con placebo, que evaluaron 10142 pacientes. El desequilibrio se produjo tan pronto como en las primeras 26 semanas de terapia. Los pacientes en CANVAS y CANVAS R fueron seguidos por un promedio de 5,7 y 2,1 años, respectivamente. Independientemente del tratamiento con canagliflozina o placebo, el riesgo de amputación fue mayor en pacientes con una historia de base de amputación previa, enfermedad vascular periférica, y neuropatía. El riesgo de amputación de miembros inferiores no fue dosis-dependiente. Los resultados de amputación para el programa CANVAS integrado se muestran en la tabla 2. En otros estudios de diabetes tipo 2 con canagliflozina, que incluyó una población diabética general de 8114 pacientes, no se observó ninguna diferencia en el riesgo de amputación de miembros inferiores en relación con el control.

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

	Placebo N=4344	Canagliflozina N=5790
Número total de sujetos con eventos, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Cociente de incidencia (cada 100 sujetos-años)	0,34	0,63
HR (95% CI) vs. Placebo		1,97 (1,41; 2,75)
Amputación menor, n (%)*	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Amputación mayor, n (%)†	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Nota: La incidencia está basada en el número de pacientes con al menos una amputación, y no el número total de eventos de amputación. El seguimiento de un paciente se calcula desde el día 1 hasta la fecha del evento de la primera amputación. Algunos pacientes tuvieron más de una amputación.

* pie y pie medio

† tobillo, debajo de la rodilla y arriba de la rodilla

De los sujetos que tuvieron una amputación, el pie y pie medio fueron los sitios más frecuentes (71%) en ambos grupos de tratamiento (ver tabla 2). Múltiples amputaciones (algunas incluyendo ambos miembros inferiores) fueron observadas infrecuentemente y en proporciones similares en ambos grupos de tratamiento.

Infecciones de miembros inferiores, úlceras de pie diabético, enfermedad arterial periférica, y gangrena, fueron los eventos médicos más comunes asociados con la necesidad de amputación en ambos grupos de tratamiento (ver “advertencias y Precauciones”).

Volumen intravascular reducido

En el análisis agrupado de los cuatro estudios de 26 semanas controlados con placebo, la incidencia de todas las reacciones adversas relacionadas con el volumen intravascular reducido (p. ej., mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión, deshidratación y síncope) fue del 1,2% para canagliflozina 100 mg, del 1,3% para canagliflozina 300 mg y del 1,1% para el placebo. La incidencia con el tratamiento de canagliflozina en los dos estudios con control activo fue similar a los comparadores.

En el estudio específico cardiovascular, donde los pacientes eran generalmente de edad avanzada con una prevalencia más elevada de las comorbilidades, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el volumen intravascular reducido fue del 2,8% con canagliflozina 100 mg, del 4,6% con canagliflozina 300 mg y del 1,9% con el placebo.

Para evaluar los factores de riesgo de estas reacciones adversas, se realizó un análisis conjunto más amplio (N = 9439) de los pacientes de ocho estudios controlados de fase 3, que incluyó las dosis de canagliflozina 100 mg y 300 mg. En este análisis conjunto, los pacientes en tratamiento con diuréticos del asa, los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe 30 a < 60 mL/min/1,73 m²) (CrCl 30 a < 60 mL/min), y los pacientes ≥ 75 años de edad presentaron una mayor incidencia a estas reacciones adversas. En los pacientes en tratamiento con diuréticos del asa, la incidencia fue del 3,2% con canagliflozina 100 mg y del 8,8% con canagliflozina 300 mg en comparación con el 4,7% en el grupo control. En los pacientes con una TFGe basal < 60 mL/min/1,73 m² (CrCl 30 a < 60 mL/min), la incidencia fue del 4,8% con canagliflozina 100 mg y del 8,1% con canagliflozina 300 mg en comparación con el 2,6% en el grupo de control. En los pacientes ≥ 75 años de edad, la incidencia fue del 4,9% con canagliflozina 100 mg y del 8,7% en canagliflozina 300 mg, en comparación con el 2,6% en el grupo control (ver *Posología y forma de administración*, “Advertencias y Precauciones” y *Propiedades farmacocinéticas - Poblaciones especiales*).

En el estudio cardiovascular específico y en el análisis conjunto más grande, las discontinuaciones debido a las reacciones adversas relacionadas con el volumen intravascular reducido y las reacciones adversas graves relacionadas con el volumen intravascular reducido no aumentaron con la canagliflozina.

Hipoglicemia en el tratamiento complementario con insulina o secretagogos de insulina

La frecuencia de la hipoglicemia fue baja (< 6%) entre los grupos de tratamiento cuando se utilizó como monoterapia o como un complemento de los agentes hipoglicémicos no asociados con la hipoglicemia. Se observó una mayor frecuencia de hipoglicemia con el uso de canagliflozina en combinación con insulina o sulfonilurea, lo cual es coherente con el aumento esperado de la

hipoglicemia cuando se añade un agente no relacionado con la hipoglicemia a la insulina o a un secretagogo de insulina (por ejemplo, sulfonilureas). En un subestudio de 18 semanas, cuando se añadió canagliflozina al tratamiento de insulina, se observó hipoglicemia en el 49,3%, 48,2% y 36,8% de los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente y se produjo hipoglicemia grave en el 1,8%, 2,7% y 2,5% de los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente. Cuando se añadió canagliflozina al tratamiento de sulfonilurea, se observó hipoglicemia en el 4,1%, 12,5% y 5,8% de los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente (ver *Posología y forma de administración* y “Advertencias y Precauciones”).

Infecciones micóticas genitales

Se informó la ocurrencia de candidiasis vulvovaginal (incluidas la vulvovaginitis y la infección micótica vulvovaginal) en el 10,4% y el 11,4% de las pacientes tratadas con canagliflozina 100 mg y canagliflozina 300 mg, respectivamente, en comparación con el 3,2% de las mujeres tratadas con placebo. La mayoría de los informes de candidiasis vulvovaginal se produjeron durante los primeros cuatro meses de tratamiento con canagliflozina. Entre las pacientes que tomaron canagliflozina, un 2,3% han experimentado más de un episodio de infección. En general, el 0,7% de todas las pacientes de sexo femenino discontinuaron el tratamiento con canagliflozina debido a la candidiasis vulvovaginal (ver “Advertencias y Precauciones”).

Se observó balanitis o balanopostitis candidiásica en el 4,2% y el 3,7% de los pacientes de sexo masculino tratados con canagliflozina 100 mg y canagliflozina 300 mg, respectivamente, en comparación con el 0,6% de los pacientes de sexo masculino que se trataron con placebo. Entre los pacientes de sexo masculino que tomaron canagliflozina, un 0,9% ha experimentado más de un episodio de infección. En general, el 0,5% de los pacientes de sexo masculino discontinuaron el tratamiento con canagliflozina debido a balanitis o balanopostitis candidiásica. Se informó la ocurrencia de fimosis en un 0,3% de los hombres no circuncidados en un análisis conjunto de 8 ensayos controlados. En este análisis conjunto, se informó que el 0,2% de los pacientes de sexo masculino tratados con canagliflozina estaban circuncidados (ver “Advertencias y Precauciones”).

Infecciones del tracto urinario

Las infecciones del tracto urinario con el consumo de la canagliflozina 100 mg y 300 mg (5,9% en comparación con el 4,3%, respectivamente) se reportaron con mayor frecuencia que con el placebo, en cuyo caso la incidencia fue del 4,0%. La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas sin aumentos en la ocurrencia de eventos adversos graves. Los sujetos respondieron a los tratamientos estándar mientras continuaban con el tratamiento con canagliflozina. La incidencia de infecciones recurrentes no aumentó con la canagliflozina.

Fractura ósea

En un estudio cardiovascular de 4.327 pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, las tasas de incidencia de fractura ósea fueron de 1,6, 1,6, y 1,1 por cada 100 pacientes/año de exposición a canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente, teniendo lugar el desequilibrio en la incidencia de fractura dentro de las primeras 26 semanas de terapia. En otros estudios de diabetes tipo 2 con canagliflozina, se incluyó una población general con diabetes de aproximadamente 5.800 pacientes, no se observó ninguna diferencia en el riesgo de fractura con respecto al control. Después de 104 semanas de tratamiento, canagliflozina no afectó en forma adversa la densidad mineral ósea.

Basado en el análisis conjunto (n = 2.313) de cuatro estudios clínicos controlados con placebo de 26 semanas de duración (monoterapia y tratamiento complementario con metformina, metformina y sulfonilurea y metformina y pioglitazona). La fractura ósea es uno de los eventos adversos poco frecuentes, la cual fue notificada un 0,7% y un 0,6% para canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, en comparación con el 0,3% para el placebo.

La ocurrencia de fracturas óseas se evaluó en un grupo de nueve ensayos clínicos con un promedio de duración de la exposición a canagliflozina de 85 semanas. Las tasas de incidencia adjudicadas a fracturas óseas fueron de 1,1, 1,4, y el 1,5 por cada 100 paciente/años de exposición en el comparador, grupos con canagliflozina 100 mg y grupos con canagliflozina 300 mg, respectivamente. Se observaron fracturas tan pronto como a las 12 semanas después de iniciar el tratamiento y tenían más probabilidades de ser de bajo trauma (por ejemplo, caída de altura menor a la altura de la persona estando de pie), y afectar las extremidades superiores.

La disminución en la densidad mineral ósea

La densidad mineral ósea (DMO) se midió mediante absorciometría de energía dual de rayos X en un ensayo clínico de 714 adultos mayores (edad media 64 años). A los 2 años, los pacientes asignados al azar para canagliflozina 100 mg y canagliflozina 300 mg tuvieron descensos corregidos para placebo en la DMO en la cadera total del 0,9% y 1,2%, respectivamente, y en la columna lumbar del 0,3% y 0,7%, respectivamente.

Además, las disminuciones de DMO ajustada a placebo fueron 0,1% en el cuello femoral para ambas dosis de canagliflozina y el 0,4% en el antebrazo distal para los pacientes asignados al azar a canagliflozina 300 mg. El cambio ajustado a placebo en la parte distal del antebrazo para los pacientes asignados al azar a canagliflozina 100 mg fue de 0%.

Pruebas de laboratorio

Los valores de laboratorio, descritos a continuación, se obtuvieron del análisis conjunto de los estudios clínicos de 26 semanas controlados con placebo, a menos que se indique lo contrario.

Aumento de la concentración sérica de potasio

La media de los cambios del porcentaje desde el valor basal en el potasio en sangre fue del 0,5% y 1,0% para la canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, en comparación con el 0,6% para el placebo. Se observaron episodios de elevación de las concentraciones séricas de potasio (> 5,4 mEq/L y el 15% por encima del valor basal) en el 4,4% de los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg, en el 7,0% de los pacientes tratados con canagliflozina 300 mg y en el 4,8% de los pacientes tratados con placebo. En general, las elevaciones fueron leves (< 6,5 mEq/L), transitorias y no precisaron ningún tratamiento específico.

Aumento de la creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre (BUN)

La media de los cambios del porcentaje desde el valor basal de la creatinina, con disminuciones proporcionales en TFGe fueron del 2,8% y 4,0% para la canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, en comparación con el 1,5% para el placebo. La media de los cambios del porcentaje desde el valor basal en BUN fueron del 17,1% y 18,0% para canagliflozina 100 mg y

300 mg, respectivamente, en comparación con el 2,7% para el placebo. Estos cambios se observaron generalmente dentro de las seis semanas del inicio del tratamiento. Posteriormente, las concentraciones de creatinina sérica tendieron gradualmente hacia el valor basal y los niveles de BUN permanecieron estables.

La proporción de pacientes con mayores descensos de la TFGe (> 30%) respecto a la basal, producida en cualquier momento durante el tratamiento, fue del 2,0% con canagliflozina 100 mg y del 4,1% con canagliflozina 300 mg en relación con el 2,1% con el placebo. Estas disminuciones de la TFGe fueron habitualmente transitorias y un número menor de pacientes presentaba este nivel de disminución al final del estudio. Se presentaron en el 0,7% de los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg, en el 1,4% de los pacientes tratados con canagliflozina 300 mg y en el 0,5% de los pacientes tratados con placebo (ver “Advertencias y Precauciones”).

Estos cambios en los valores de laboratorio mejoraron o volvieron a los valores basales tras la discontinuación del tratamiento con canagliflozina.

Cambios en los lípidos

Los cambios en el porcentaje de la media desde el valor de base relativo al placebo para el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) fueron de 0,11 mmol/L (4,4 mg/dL) (4,5%) y de 0,21 mmol/L (8,2 mg/dL) (8,0%) con canagliflozina 100 mg y canagliflozina 300 mg, respectivamente. Se observaron aumentos más pequeños en el colesterol total, que fueron del 2,5% y 4,3% con relación al placebo para canagliflozina 100 mg y canagliflozina 300 mg, respectivamente. Los aumentos en el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) fueron del 5,4% y 6,3% con relación al placebo para canagliflozina 100 mg y canagliflozina 300 mg, respectivamente. Los aumentos en el no HDL-C en relación con el placebo fueron de 0,05 mmol/L (1,5%) y de 0,13 mmol/L (3,6%), con canagliflozina 100 mg y canagliflozina 300 mg, respectivamente. Las relaciones de LDL-C/HDL-C no cambiaron con las dosis de canagliflozina en comparación con el placebo. Las concentraciones de ApoB y del número de partícula de LDL-C (medidas en dos estudios) y de no HDL-C aumentaron en menor medida en comparación con los cambios en el LDL-C.

Aumento de la hemoglobina

Los cambios en la media (cambios en el porcentaje) desde el valor basal en las concentraciones de hemoglobina fueron de 4,7 g/dL (3,5%) con canagliflozina 100 mg, de 5,1 g/L (3,8%) con canagliflozina 300 mg y de -1,8 g/L (-1,1%) con placebo. Se observaron pequeños incrementos acordes en la media del cambio de porcentaje desde los valores basales de hematíes y de hematocrito. Al final del tratamiento, el 4,0%, 2,7% y 0,8%, de los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente, tuvieron niveles de hemoglobina por encima del límite superior normal.

Aumento de la concentración sérica de fosfato

Se observaron aumentos relacionados con la dosis en los niveles de fosfato con la canagliflozina. En el conjunto de cuatro ensayos controlados con placebo, el promedio del cambio porcentual en los niveles de la concentración sérica de fosfato fue del 3,6% y 5,1% con canagliflozina 100 mg y canagliflozina 300 mg, respectivamente, en comparación con el 1,5% en el caso del placebo. Se observaron episodios de elevación de las concentraciones séricas de fosfato (> 1,65 mmol/L y 25% por encima del valor basal) en el 0,6% y el 1,6% de los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, en comparación con el 1,3% de los pacientes tratados con

placebo.

Disminución de urato sérico

Se observaron disminuciones moderadas en el promedio del cambio de porcentaje medio desde el valor basal de la concentración de urato sérico en los grupos de canagliflozina 100 mg y 300 mg (-10,1% y -10,6%, respectivamente) en comparación con un ligero aumento desde el basal en el grupo placebo (1,9%). Las disminuciones de las concentraciones de urato sérico en los grupos de canagliflozina fueron máximas o casi máximas en la semana 6 y se mantuvieron con la dosificación. Se observó un aumento transitorio en la excreción urinaria de ácido úrico, que no era persistente. En un análisis conjunto (N = 9439) de los pacientes de ocho estudios controlados de fase 3, que incluyeron las dos dosis de canagliflozina, no se observó un aumento de los eventos de nefrolitiasis.

Seguridad cardiovascular

Se realizó un meta análisis prospectivo, previamente especificado de los eventos cardiovasculares adjudicados independientemente de los ensayos clínicos de fase 2 y 3 en 9632 pacientes con diabetes tipo 2, que incluyó 4327 pacientes que participan en un estudio cardiovascular en curso (pacientes con enfermedad cardiovascular o con alto riesgo de enfermedad cardiovascular). El cociente de riesgo para el criterio de valoración primario (tiempo hasta el evento en el compuesto de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular no fatal, infarto de miocardio no fatal y angina inestable que requiere hospitalización) para canagliflozina (ambas dosis mezcladas) frente a comparadores combinados de control activo y placebo fue de 0,91 (IC del 95%: 0,68, 1,22). Los cocientes de riesgo para las dosis de 100 mg y 300 mg fueron similares. Por lo tanto, no se observó evidencia de un aumento en el riesgo cardiovascular con canagliflozina 100 mg o canagliflozina 300 mg en relación con los comparadores.

Reacciones adversas en poblaciones específicas

Pacientes de edad avanzada

El perfil de seguridad en pacientes de edad avanzada fue generalmente coherente con los pacientes más jóvenes. Los pacientes de ≥ 75 años de edad tuvieron una incidencia más elevada de reacciones adversas relacionadas al volumen intravascular reducido (tales como mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión) con incidencias del 4,9%, 8,7% y 2,6% con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y en el grupo de control, respectivamente. Se informaron disminuciones en TFGe (-3,6% y -5,2%) con canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, en comparación con el grupo de control (-3,0%) (ver *Posología y forma de administración* y “Advertencias y Precauciones”).

Pacientes con una TFGe de 45 a < 60 mL/min/1,73m² [CrCl 45 a < 60 mL/min]

En un análisis de pacientes con una TFGe basal de 45 a < 60 mL/min/1,73 m² [CrCl 45 a < 60 mL/min], las incidencias de reacciones adversas relacionadas a volumen intravascular reducido fueron 4,6% con 100 mg de canagliflozina y 7,1% con 300 mg de canagliflozina relativo a 3,4% con placebo (ver *Posología y forma de administración* y “Advertencias y Precauciones”). Los niveles de creatinina sérica aumentaron en 4,9% y 7,3% para 100 mg y 300 mg de canagliflozina, respectivamente, relativo a 0,2% con placebo. Los niveles de BUN aumentaron en 13,2% y 13,6% para 100 mg y 300 mg de canagliflozina, respectivamente, relativo a 0,7% con placebo.

La proporción de pacientes con disminuciones más grandes en la TFGe (> 30%) en cualquier momento durante el tratamiento fue 6,1%, 10,4%, y 4,3% con 100 mg de canagliflozina, 300 mg

de canagliflozina, y placebo, respectivamente. Al punto final del estudio, 2,3% de los pacientes tratados con 100 mg de canagliflozina, 4,3% con 300 mg de canagliflozina, y 3,5% con placebo tuvieron dichas disminuciones (ver “Advertencias y Precauciones”).

La incidencia de potasio sérico elevado (> 5,4 mEq/L y 15% arriba del basal) fue 5,2% con 100 mg de canagliflozina, 9,1% con 300 mg de canagliflozina, y 5,5% con placebo. Elevaciones raras y más severas fueron vistas en pacientes con insuficiencia renal moderada quienes tuvieron concentraciones elevadas de potasio previas y/o quienes tuvieron medicamentos múltiples que reducen la excreción de potasio, tales como diuréticos ahorradores de potasio e inhibidores de la enzima que convierte la angiotensina (ACE). En general, las elevaciones fueron transitorias y no requirieron tratamiento específico.

Los niveles séricos de fosfato aumentaron en 3,3% y 4,2% para 100 mg y 300 mg de canagliflozina, respectivamente, comparado a 1,1% para placebo. Las incidencias de fosfato sérico elevado (> 1,65 mmol/L y 25% arriba del basal) fueron 1,4% con 100 mg de canagliflozina, 1,3% con 300 mg de canagliflozina y 0,4% con placebo. En general, las elevaciones fueron transitorias y no requirieron tratamiento específico.

Metformina

Las reacciones adversas más comunes provocadas por el inicio del tratamiento con metformina son náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito.

El tratamiento a largo plazo con metformina ha sido asociado con la disminución de la vitamina B₁₂, que muy pocas veces provoca una deficiencia clínicamente significativa de vitamina B₁₂ (p.ej., anemia megaloblástica) (ver “Advertencias y Precauciones”).

Datos posteriores a la comercialización

Además de las reacciones adversas identificadas a partir de los estudios clínicos, se han identificado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización con canagliflozina.

Debido a que estas reacciones fueron reportadas de manera voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. En la tabla 3, se proporcionan las frecuencias de acuerdo con la siguiente convención:

Muy común	≥ 1/10 (≥ 10%)
Común	≥ 1/100 y < 1/10 (≥ 1% y < 10%)
Poco común	≥ 1/1000 y < 1/100 (≥ 0,1% y < 1%)
Rara	≥ 1/10000 y < 1/1000 (≥ 0,01% y < 0,1%)
Muy rara	< 1/10000, incluyendo reportes aislados (< 0,01%)
No conocida	No pueden estimarse a partir de los datos disponibles.

Canagliflozina

Tabla 3: Reacciones Adversas Identificadas Durante la Experiencia Posterior a la Comercialización con Canagliflozina

Clasificación por órganos y sistemas Reacción Adversa	Categoría de Frecuencia Estimada a partir de las Tasas de Reportes Espontáneos*	Categoría de Frecuencia Estimada a partir de Estudios Clínicos

Trastornos de metabolismo y nutrición		
Cetoacidosis diabética	Muy rara	Rara
Trastornos del sistema inmunológico		
Reacción anafiláctica	Muy rara	Rara
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		
Angioedema	Muy rara	Rara
Trastornos renales y urinarios		
Pielonefritis	Muy rara	Rara
Insuficiencia renal (relacionada con disminución del volumen)	Muy rara	Poco común
Urosepsis	Muy rara	Rara

* Las tasas de reportes post-comercialización espontáneos se basaron en la exposición estimada de personas-años de tratamiento.

Sobredosis

Canagliflozina

Las dosis únicas de hasta 1600 mg de canagliflozina en sujetos sanos y de canagliflozina 300 mg dos veces al día durante 12 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 generalmente fueron bien toleradas.

Metformina

No se observó hipoglicemia con clorhidrato de metformina en dosis de hasta de 85 g; aunque, se ha presentado acidosis láctica en tales circunstancias. Una sobredosis elevada de metformina o riesgos concomitantes pueden provocar una acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe tratarse en el hospital.

Tratamiento

En caso de una sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, utilizar monitorización clínica e instaurar un tratamiento de apoyo, según el estado clínico del paciente. El método más efectivo para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis. La eliminación de la canagliflozina durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas es despreciable. Se considera que canagliflozina no es dializable por diálisis peritoneal.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en la diabetes, combinaciones de fármacos hipoglicemiantes orales, código ATC: A10BD16.

Mecanismo de acción

VOKANAMET® combina dos agentes orales hipoglicémicos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes tipo 2: la canagliflozina, un inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2) y el clorhidrato de metformina, un miembro de la clase biguanida. La metformina disminuye la producción de glucosa hepática, reduce la absorción de glucosa en el intestino y mejora la sensibilización a la

insulina mediante el aumento de la captación y utilización de la glucosa periférica.

Canagliflozina

El cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), que se expresa en los túbulos renales proximales, es responsable de la mayor parte de la reabsorción de la glucosa filtrada desde la luz tubular. Se ha demostrado que los pacientes con diabetes presentan una elevada reabsorción renal de glucosa que puede contribuir a la persistencia de concentraciones elevadas de glucosa. La canagliflozina es un inhibidor de SGLT2 activo por vía oral. La canagliflozina, mediante la inhibición de SGLT2, reduce la reabsorción de la glucosa filtrada y reduce el umbral renal de la glucosa (UR_G), y por lo tanto aumenta la excreción urinaria de glucosa (EUG) y disminuye las concentraciones plasmáticas elevadas de glucosa mediante este mecanismo independiente de la insulina en pacientes con diabetes tipo 2. El aumento de la EUG mediante la inhibición de SGLT2 también se traduce en una diuresis osmótica, con un efecto diurético que conduce a una reducción de la presión arterial sistólica; el incremento de la EUG da lugar a una pérdida de calorías y por lo tanto una reducción en el peso corporal, como se ha demostrado en estudios de pacientes con diabetes tipo 2.

La acción de la canagliflozina para aumentar la EUG disminuyendo directamente la glucosa plasmática, es independiente de la insulina. En estudios clínicos con canagliflozina se observaron mejoras en la evaluación del modelo de homeostasis para la función de las células beta (células beta HOMA) y en la respuesta de la secreción de insulina por las células beta ante una estimulación con una comida variada.

Metformina

La metformina es una biguanida con efectos hipoglicémicos, que disminuye la glucosa en plasma basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina y, por lo tanto no, produce hipoglicemia.

La metformina puede actuar mediante tres mecanismos:

- por la reducción de la producción de la glucosa hepática al inhibir la gluconeogénesis y la glucogenólisis
- en los músculos, al aumentar modestamente la sensibilidad a la insulina y al mejorar la captación y la utilización de la glucosa periférica
- mediante el retraso de la absorción de glucosa intestinal.

La metformina estimula la síntesis del glucógeno intracelular al actuar sobre la sintasa glucógena. La metformina aumenta la capacidad de transporte de los tipos específicos de transportadores de glucosa en la membrana (GLUT-1 y GLUT-4). En estudios clínicos, se asoció a la metformina con un peso corporal estable o con una pérdida modesta de peso.

En los seres humanos, independientemente de su acción sobre la glicemia, la metformina posee efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos. Esto se ha demostrado en dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados, de medio plazo o largo plazo: la metformina reduce el colesterol total, el LDL-C y los niveles de triglicéridos.

Efectos farmacodinámicos

Tras dosis orales únicas y múltiples de canagliflozina en los pacientes con diabetes tipo 2, se observaron disminuciones dependientes de la dosis de la UR_G e incrementos en la EUG. A partir de un valor inicial de UR_G de aproximadamente 13 mmol/L, en los estudios en fase 1, se observó una supresión máxima de la UR_G media de 24 horas con la dosis de 300 mg al día a

aproximadamente 4 a 5 mmol/L en los pacientes con diabetes tipo 2 lo que sugiere un riesgo bajo de hipoglicemia inducida por el tratamiento. Las reducciones en UR_G condujeron a un aumento de EUG en sujetos con diabetes tipo 2 tratados con canagliflozina 100 mg o 300 mg que oscila entre 77 y 119 g/día en todos los estudios en fase 1; la EUG observada se traduce a una pérdida de 308 a 476 kcal/día. Las reducciones en UR_G y los aumentos en EUG se sostuvieron durante un período de 26 semanas de dosis en pacientes con diabetes tipo 2. Se observó que los aumentos moderados (generalmente < 400-500 mL) en el volumen diario de orina se atenuaban a lo largo de varios días de dosis. La excreción del ácido úrico en orina aumentó de manera transitoria con la canagliflozina (aumentó un 19% en comparación con el valor basal en el día 1 y luego se atenuó hasta el 6% en el día 2 y hasta el 1% en el día 13). Esto fue acompañado por una reducción sostenida en la concentración sérica del ácido úrico de aproximadamente el 20%.

Electrofisiología cardíaca

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con comparador activo, cruzado de 4 vías, se administró a 60 sujetos sanos una dosis oral única de canagliflozina 300 mg, canagliflozina 1200 mg (4 veces la dosis recomendada máxima), moxifloxacino y placebo. No se observaron cambios significativos en el intervalo QTc con la dosis recomendada de 300 mg ni con la dosis de 1200 mg. Con la dosis de 1200 mg, las concentraciones plasmáticas máximas de canagliflozina fueron aproximadamente 1,4 veces las concentraciones máximas en estado estacionario tras la dosis de 300 mg una vez al día.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de canagliflozina es esencialmente similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Tras la administración de una dosis oral única de 100 mg y 300 mg en sujetos sanos, la canagliflozina se absorbió rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas (mediana de T_{max}) de 1 a 2 horas después de la dosis. La C_{max} en plasma y la AUC de la canagliflozina aumentaron de una forma proporcional a la dosis desde 50 mg a 300 mg. La vida media terminal aparente (t_{1/2}) (expresada como media ± desviación estándar) fue de 10,6 horas ± 2,13 horas y 13,1 ± 3,28 horas para las dosis de 100 mg y 300 mg, respectivamente. El estado estacionario se alcanzó después de administrar durante 4 a 5 días una dosis al día de canagliflozina de 100 mg a 300 mg. La canagliflozina no exhibe una farmacocinética dependiente del tiempo y se acumula en el plasma hasta un 36% tras dosis múltiples de 100 mg y 300 mg.

Un estudio de bioequivalencia en sujetos sanos demostró que la combinación de VOKANAMET[®] 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg y 150 mg/1000 mg comprimidos es bioequivalente a la coadministración de dosis correspondientes de canagliflozina y de clorhidrato de metformina como comprimidos individuales.

La administración de la combinación de dosis fijas de VOKANAMET[®] 150 mg/1000 mg con alimentos no provocó cambios en la exposición total de la canagliflozina. No hubo cambios en el AUC de la metformina; sin embargo, la concentración media máxima de la metformina disminuyó un 16% al administrarse con alimentos. Se observó una demora para alcanzar la concentración máxima en plasma para ambos componentes (2 horas para canagliflozina y 1 hora para metformina) en los sujetos que estaban alimentados. No es probable que estos cambios sean clínicamente significativos. Como se recomienda que la metformina se administre con las comidas para reducir la incidencia de los efectos secundarios gastrointestinales, se recomienda que se administre VOKANAMET[®] con las comidas para reducir la intolerabilidad gastrointestinal asociada con la metformina.

Absorción

Canagliflozina

La biodisponibilidad oral absoluta media de canagliflozina es de aproximadamente 65%. La coadministración de una comida rica en grasas con canagliflozina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la canagliflozina; por lo tanto, la canagliflozina puede tomarse o no junto a las comidas (ver *Posología y forma de administración*).

Metformina

Luego de una dosis oral de metformina, se alcanza la T_{max} en 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg o 850 mg de metformina es aproximadamente del 50 al 60% en los sujetos sanos. Luego de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20 al 30%.

Luego de la administración oral, la absorción de la metformina es saturable e incompleta. Se da por sentado que la farmacocinética de la absorción de la metformina es no lineal. En las dosis de metformina y en la programación de dosificación usuales, las concentraciones de plasma en estado estacionario se alcanzan dentro de las 24-48 horas y generalmente son inferiores a 1 $\mu\text{g/mL}$. En ensayos clínicos controlados, los niveles máximos de metformina en plasma (C_{max}) no excedieron los 5 $\mu\text{g/mL}$, incluso en dosis máximas.

Los alimentos disminuyen el alcance de la metformina y demoran levemente su absorción. Luego de la administración de una dosis de 850 mg, se observó una concentración pico en el plasma un 40% más baja, un 25% de disminución en el AUC y una prolongación de 35 minutos del tiempo que se demora en alcanzar la concentración del pico en el plasma. Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución.

Distribución

Canagliflozina

La media del volumen de distribución en estado estacionario de la canagliflozina tras una única infusión intravenosa en pacientes sanos fue de 83,5 L, lo que sugiere una extensa distribución tisular. Canagliflozina presenta una elevada unión a las proteínas plasmáticas (99%), principalmente a la albúmina. La unión a proteínas es independiente de las concentraciones plasmáticas canagliflozina. La unión a proteínas plasmáticas no se alteró significativamente en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Metformina

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La metformina se divide en los eritrocitos. El pico sanguíneo es más bajo que el pico plasmático y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Es más probable que los glóbulos rojos representen un compartimento secundario de distribución. La media V_d varió entre 63 y 276 litros.

Metabolismo

Canagliflozina

La *O*-glucuronidación es la vía de eliminación metabólica principal de la canagliflozina, que es glucuronidada principalmente por UGT1A9 y UGT2B4 hasta dos metabolitos *O*-glucuronidos inactivos. Se observaron incrementos en el AUC de la canagliflozina (26% y 18%) en sujetos que tienen el alelo UGT1A9*3 y el alelo UGT2B4*2, respectivamente. No se espera que estos incrementos en la exposición a la canagliflozina sean clínicamente importantes. En los seres

humanos, el metabolismo (oxidativo) por CYP3A4 de la canagliflozina es mínimo (aproximadamente del 7%).

Metformina

La metformina se excreta sin cambios en la orina. En los seres humanos, no se identificaron metabolitos.

Eliminación

Canagliflozina

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

En orina, se excretó aproximadamente el 33% de la dosis radiactiva administrada, principalmente como metabolitos *O*-glucurónido (30,5%). Menos del 1% de la dosis se excretó por orina como canagliflozina sin cambios.

El aclaramiento renal de las dosis de 100 mg y 300 mg osciló entre 1,30 y 1,55 mL/min.

La canagliflozina es un fármaco de aclaramiento bajo, con un aclaramiento sistémico medio de aproximadamente 192 ml/min en los sujetos sanos tras la administración intravenosa.

Metformina

El aclaramiento renal de la metformina es > 400 mL/min, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Luego de una dosis oral, la vida media de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas. Cuando la función renal se encuentra deteriorada, disminuye el aclaramiento renal en proporción al de la creatinina y así la vida media de eliminación se prolonga, lo que conduce a niveles elevados de metformina en el plasma.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se realizaron estudios que caractericen la farmacocinética de la canagliflozina y la metformina luego de la administración de VOKANAMET[®] en pacientes con insuficiencia renal. Como la metformina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, la administración de VOKANAMET[®] también está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal (p. ej., en pacientes con creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL [hombres] o $\geq 1,4$ mg/dl [mujeres], o aclaramiento de creatinina anormal) (ver *Contraindicaciones* y “Advertencias y Precauciones”).

Canagliflozina

Un estudio abierto de dosis única evaluó la farmacocinética de canagliflozina 200 mg en sujetos con diversos grados de insuficiencia renal [clasificada utilizando la fórmula de TFGe Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD)] en comparación con sujetos sanos. El estudio incluyó 3 pacientes con función renal normal (TFGe ≥ 90 mL/min/1,73 m²), 10 sujetos con insuficiencia renal leve (TFGe 60 a < 90 mL/min/1,73 m²), 9 sujetos con insuficiencia renal moderada (TFGe 30 a < 60 mL/min/1,73 m²) y 10 sujetos con insuficiencia renal grave (TFGe 15 a < 30 mL/min/1,73 m²) y 8 sujetos con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis.

La C_{max} de la canagliflozina se incrementó moderadamente en un 13%, 29% y 29% en sujetos con

insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, pero no en los sujetos en hemodiálisis. En comparación con los sujetos sanos, el AUC plasmática de la canagliflozina aumentó en aproximadamente un 17%, 63% y 50% en los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, pero fue similar en sujetos con ERT y en los sujetos sanos (ver *Posología y forma de administración*, “Advertencias y Precauciones” y “Reacciones Adversas”).

La eliminación mediante hemodiálisis de canagliflozina es despreciable.

Metformina

En pacientes con función renal disminuida (con base en el aclaramiento medido de la creatinina), la vida media en el plasma y en sangre de la metformina se prolonga y el aclaramiento renal disminuye en proporción a la disminución del aclaramiento de la creatinina (ver *Contraindicaciones* y “Advertencias y Precauciones”).

Insuficiencia hepática

No se realizaron estudios que caractericen la farmacocinética de la canagliflozina y la metformina luego de la administración de VOKANAMET[®] en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, la administración de metformina sola en pacientes con insuficiencia hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica. Por lo tanto, la administración de VOKANAMET[®] no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática (ver “Advertencias y Precauciones”).

Canagliflozina

En comparación con sujetos con función hepática normal, los índices de la media geométrica para C_{max} y AUC_{∞} de la canagliflozina fueron del 107% y 110%, respectivamente, en pacientes con clase A de Child-Pugh (insuficiencia hepática leve) y 96% y 111%, respectivamente, en sujetos con clase B de Child-Pugh (insuficiencia hepática moderada) luego de la administración de una dosis única de 300 mg de canagliflozina.

Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

No se realizaron estudios que caractericen la farmacocinética de la canagliflozina y la metformina luego de la administración de VOKANAMET[®] en pacientes geriátricos. El tratamiento con VOKANAMET[®] no debe iniciarse en ancianos sin un monitoreo inicial y de rutina de la función renal (ver “Advertencias y Precauciones”).

Canagliflozina

No se observó un efecto clínicamente significativo de la edad sobre la farmacocinética de canagliflozina en base a un análisis farmacocinético de población (ver *Posología y forma de administración*, “Advertencias y Precauciones” y “Reacciones Adversas”).

Población pediátrica (< 18 años de edad)

No se realizaron estudios que caractericen la farmacocinética de la canagliflozina y la metformina luego de la administración de VOKANAMET[®] en pacientes pediátricos.

Otras poblaciones

No se precisa ajuste de dosis por razones de género, raza o etnia, o índice de masa corporal. Estas características no ejercieron ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de

canagliflozina en análisis farmacocinéticos de población.

INFORMACIÓN NO CLÍNICA

Canagliflozina

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. En un estudio en ratas jóvenes se administró canagliflozina desde el día 21 postnatal hasta el día 90. No se demostró un incremento de la sensibilidad en comparación con los efectos observados en ratas adultas.

Metformina

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos con base en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico o toxicidad para la reproducción.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar a no más de 30°C.

NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Estuche de cartulina, que contiene 10 a 100 comprimidos recubiertos en frasco PEAD color blanco con tapón exterior a prueba de niños de PEAD y tapón interior de PP con lámina protectora del sello de inducción de aluminio.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fabricado por Janssen Ortho, LLC, State Road, Mamey Ward N° 933, Gurabo, Puerto Rico.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fabricado por: Janssen Ortho, LLC, State Road, Mamey Ward N° 933, Gurabo, Puerto Rico.

Importado por Johnson & Johnson de Chile S.A. Cerro Colorado 5240 Piso 9 Torres del Parque I, Las Condes. Santiago, Chile.

Distribuido por Novofarma Service S.A., Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago, por cuenta de Johnson & Johnson de Chile S.A.

Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A.

Registro N°: N°: F-21733 (150/1000 mg); F-21731 (150/850 mg); F-21730 (50/1000 mg); F-21729 (50/850 mg)

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@jancl.jnj.com

Por teléfono: 800-835-161

® Marca Registrada

Fecha de última revisión: Basado en CCDS agosto, 2017.