

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vokanamet 50 mg/850 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține canagliflozin hemihidrat, echivalent cu canagliflozin 50 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Comprimatul filmat cu eliberare imediată are culoare roz, formă capsulară, lungime de 20 mm și este inscripționat cu “CM” pe una din părți și cu “358” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vokanamet este indicat la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2, ca terapie adjuvantă la dietă și exerciții fizice, pentru îmbunătățirea controlului glicemic:

- la pacienții la care nu se obține un control glicemic adecvat doar prin utilizarea dozei maxime tolerate de metformin
- la pacienții la care tratamentul cu metformin în doza maximă tolerată împreună cu alte medicamente care scad concentrația plasmatică de glucoză, inclusiv insulina, atunci când acestea nu asigură un control glicemic adecvat (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1 pentru date disponibile cu privire la diferite tratamente adjuvante)
- la pacienții care urmează deja un tratament combinat cu canagliflozin și metformin sub formă de comprimate separate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza de Vokanamet ca tratament pentru scăderea concentrației plasmatică a glucozei trebuie personalizată în funcție de schema curentă de tratament a pacientului, eficacitate și tolerabilitate, utilizând doza zilnică recomandată de canagliflozin 100 mg sau 300 mg și fără a depăși doza zilnică maximă recomandată de metformin administrat pe cale orală.

Pacienți la care nu se obține un control glicemic adecvat cu doza maximă tolerată de metformin

În cazul pacienților la care nu se obține un control adecvat cu metformin, doza inițială recomandată de Vokanamet trebuie să asigure o doză de canagliflozin de 50 mg de două ori pe zi plus doza de metformin care este deja utilizată sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată, deja administrată. Pentru pacienții care tolerează o doză de Vokanamet care conține 50 mg de canagliflozin și care

necesită un control glicemic mai strict, se poate utiliza Vokanamet care conține 150 mg de canagliflozin de două ori pe zi (vezi mai jos și pct. 4.4).

Pacienți care fac trecerea de la tratamentul cu comprimate separate de canagliflozin și metformin

În cazul pacienților care trec de la tratamentul cu comprimate separate de canagliflozin și metformin, Vokanamet trebuie inițiat la aceeași doză zilnică totală de canagliflozin și metformin care este deja utilizată sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată de metformin.

Trebuie avută în vedere titrarea dozei de canagliflozin (adăugată la doza optimă de metformin) înainte ca pacientul să fie trecut pe Vokanamet.

În cazul pacienților care tolerează o doză de Vokanamet care conține 50 mg de canagliflozin și care necesită un control glicemic mai strict, se poate avea în vedere creșterea dozei la Vokanamet care conține 150 mg canagliflozin.

Se recomandă precauție în cazul în care se crește doza de Vokanamet care conține canagliflozin 50 mg la doza de canagliflozin 150 mg la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani, la pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută sau alți pacienții la care diureza indusă de canagliflozin după inițierea tratamentului reprezintă un risc (vezi pct. 4.4). La pacienții cu hipovolemie dovedită se recomandă corectarea acestei afecțiuni înainte de inițierea tratamentului cu canagliflozin (vezi pct. 4.4).

Atunci când Vokanamet este utilizat ca tratament adjuvant în asociere cu insulina sau secretagogi ai insulinei (de exemplu sulfoniluree) poate fi avută în vedere reducerea dozei de insulină sau a secretagogilor insulinei pentru reducerea riscului de hipoglicemie (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani)

Deoarece metformin este eliminat parțial pe cale renală, iar pacienții vârstnici sunt mai predispuși să aibă o funcție renală redusă, Vokanamet trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți. Este necesară evaluarea regulată a funcției renale pentru a preveni acidoza lactică asociată tratamentului cu metformin, în special la pacienții vârstnici. Trebuie avută în vedere și riscul de hipovolemie asociat tratamentului cu canagliflozin (vezi pct.4.3 și 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu o rată de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) între 60 ml/min/1,73 m² și < 90 ml/min/1,73 m² sau cu clearance al creatininei (ClCr) între 60 ml/min și < 90 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei.

Vokanamet nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (RFG_e < 60 ml/min/1,73 m² sau cu ClCr < 60 ml/min) datorită substanței active metformin (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Vokanamet nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică datorită substanței active metformin (vezi pct. 4.3 și 5.2). Nu există experiență clinică cu Vokanamet la pacienți cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Vokanamet la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

Vokanamet trebuie administrat pe cale orală, de două pe zi, în timpul mesei pentru a reduce reacțiile adverse gastrointestinale asociate cu metformin. Comprimatele trebuie înghițite întregi.

În cazul în care se omite o doză, pacientul trebuie să o ia imediat ce își amintește; cu toate acestea, dacă este aproape ora următoarei doze, pacientul trebuie să sară peste doza omisă și să ia doza următoare la ora obișnuită din program.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Cetoacidoză diabetică, precomă diabetică;
- Insuficiență renală moderată și severă (RFG_e < 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr < 60 ml/min), (vezi pct. 4.2 și 4.4);
- Afecțiuni acute care au potențialul de a afecta funcția renală, precum: deshidratare, infecție severă, șoc (vezi pct. 4.4);
- Afecțiuni acute sau cronice care pot provoca hipoxie tisulară, precum: insuficiență cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, șoc;
- Insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool, etilism (vezi pct. 4.2 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Vokanamet nu a fost studiat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și de aceea nu este recomandat pentru utilizare la acești pacienți.

Acidoză lactică

Acidoza lactică este o complicație metabolică rară, dar gravă (rată ridicată de mortalitate în absența tratamentului prompt) care poate apărea datorită acumulării de metformin. Cazurile raportate de acidoză lactică la pacienții tratați cu metformin au apărut în principal la pacienții diabetici cu insuficiență renală semnificativă. Incidența acidozei lactice poate fi și trebuie redusă și prin evaluarea altor factori de risc asociați, cum sunt diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit, consumul excesiv de alcool etilic, insuficiența hepatică și orice afecțiuni asociate hipoxiei.

Diagnostic

Riscul de acidoză lactică trebuie luat în considerare în caz de semne non-specifiche, cum sunt crampele musculare însoțite de tulburări digestive, precum dureri abdominale și astenie severă.

Aceasta poate fi urmată de dispnee acidotică, dureri abdominale, hipotermie și comă. Rezultatele analizelor de laborator diagnostice indică scăderea pH-ului sanguin, concentrații plasmatice de lactat peste 5 mmol/l, și creșterea deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat. Dacă se suspectează prezența acidozei metabolice, tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt și pacientul trebuie internat imediat (vezi pct. 4.9). Medicul trebuie să prevină pacientul asupra riscului și simptomelor acidozei lactice.

Funcția renală

Deoarece metformin este excretat pe cale renală și acumularea metformin poate precipita acidoza lactică, trebuie determinate RFG_e sau clearance-ul creatininei înainte de inițierea tratamentului și ulterior în mod regulat:

- cel puțin anual la pacienții cu funcție renală normală
- cel puțin între două-patru ori pe an la pacienții cu RFG_e (clearance-ul creatininei) la limita inferioară a valorilor normale și la pacienții vârstnici.

Scăderea funcției renale la pacienții vârstnici este frecventă și asimptomatică. Trebuie acordată o atenție specială în cazurile în care funcția renală se poate deteriora, de exemplu, la inițierea tratamentului antihipertensiv sau diuretic și la inițierea tratamentului cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Administrarea unei substanțe de contrast pe bază de iod

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast pe bază de iod în studiile radiologice poate conduce la insuficiență renală. Acest lucru poate determina acumulare de metformin care poate crește riscul acidozei lactice. Tratamentul cu Vokanamet trebuie întrerupt înainte sau la momentul testului și nu trebuie reluat decât după 48 de ore și numai după ce funcția renală a fost re-evaluată și s-a constatat că este în limite normale (vezi pct. 4.5).

Intervenții chirurgicale

Deoarece Vokanamet conține metformin, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 de ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă care presupune anestezie generală, rahianestezie sau anestezie peridurală. Tratamentul poate fi reluat după minimum 48 de ore de la intervenția chirurgicală sau după reluarea alimentației orale și numai în cazul în care s-a constatat că funcția renală este normală.

Utilizarea la pacienți cu risc de reacții adverse asociate hipovolemiei

Datorită mecanismului său de acțiune, canagliflozin, prin creșterea excreției de glucoză urinară (EGU) induce o diureză osmotică, ceea ce poate reduce volumul intravascular și poate scădea tensiunea arterială (vezi pct. 5.1). În studiile clinice controlate cu canagliflozin, creșterea reacțiilor adverse legate de hipovolemie (de exemplu, amețeli posturale, hipotensiune arterială ortostatică, sau hipotensiune arterială) s-au observat mai frecvent la doza de 300 mg canagliflozin și au apărut cel mai frecvent în primele trei luni de tratament (vezi pct. 4.8).

Se recomandă precauție la pacienții la care hipotensiunea arterială indusă de tratamentul cu canagliflozin poate reprezenta un risc, cum sunt cei cu boală cardiovasculară cunoscută, pacienții tratați cu medicamente antihipertensive cu antecedente de episoade de hipotensiune arterială, pacienții tratați cu diuretice sau vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani) (vezi pct. 4.2 și 4.8).

În general, din cauza hipovolemiei, s-a observat în medie o reducere minoră a RFGe în primele 6 săptămâni de la începerea tratamentului cu canagliflozin. La pacienții susceptibili de reduceri mai mari ale volumului intravascular, așa cum este descris mai sus, s-au observat uneori reduceri mai mari ale RFGe ($> 30\%$) care ulterior s-au ameliorat și rareori au necesitat întreruperea tratamentului cu canagliflozin (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze simptomele asociate hipovolemiei. Canagliflozin nu este recomandat la pacienții tratați cu diuretice de ansă (vezi pct. 4.5) sau care prezintă hipovolemie, cum este cea indusă de afecțiunea acută (cum sunt afecțiunile gastro-intestinale).

La pacienții care urmează tratament cu Vokanamet, în cazul unor afecțiuni intercurrente, care pot conduce la hipovolemie (cum sunt afecțiunile gastro-intestinale) se recomandă monitorizarea atentă a volumului de distribuție (de exemplu, examenul fizic, măsurători ale tensiunii arteriale, analize de laborator, inclusiv evaluări ale funcției renale) și a electroliților serici. Întreruperea temporară a tratamentului cu Vokanamet poate fi luată în considerare la pacienții care dezvoltă hipovolemie în timpul tratamentului cu Vokanamet până la corectarea afecțiunii. Dacă se întrerupe tratamentul, trebuie luată în considerare o monitorizare mai frecventă a glicemiei.

Cetoacidoza diabetică

În studiile clinice și după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri cu potențial letal, la pacienții tratați cu inhibitori SGLT2, inclusiv canagliflozin. În câteva cazuri, tabloul clinic a fost atipic, numai cu glicemie moderat crescută, sub 14 mmol/l (250 mg/dl). Nu se cunoaște dacă CAD este mai probabil să apară la administrarea de doze mai mari de canagliflozin.

Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie luat în considerare în cazul unor simptome nespecifice, cum sunt greață, vărsături, anorexie, dureri abdominale, sete excesivă, dificultăți de respirație, confuzie,

oboseală neobișnuită sau somnolență. Pacienții trebuie evaluați pentru cetoacidoză imediat dacă apar aceste simptome, indiferent de valorile glicemiei.

La pacienții la care CAD este suspectată sau diagnosticată, tratamentul cu canagliflozin trebuie întrerupt imediat.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care sunt spitalizați pentru proceduri chirurgicale majore sau afecțiuni grave medicale acute. În ambele cazuri, tratamentul cu canagliflozin poate fi reluat după ce starea pacientului s-a stabilizat.

Înainte de a iniția tratamentul cu Vokanamet, trebuie luați în considerare factorii predispozanți la cetoacidoză din antecedentele pacientului.

Pacienții care pot fi expuși unui risc mai mare de CAD includ pacienții cu rezervă redusă de celule beta funcționale (de exemplu, pacienții cu diabet de tip 2, cu valori scăzute ale peptidului C sau diabet autoimun latent la adulți (LADA) sau pacienți cu antecedente de pancreatită), pacienți cu afecțiuni care conduc la o dietă restrictivă sau la deshidratare severă, pacienții la care se reduc dozele de insulină și pacienții cu un necesar crescut de insulină din cauza unei boli medicale acute, unor intervenții chirurgicale sau abuzului de alcool etilic. Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizați cu precauție la acești pacienți.

Reluarea tratamentului cu inhibitori SGLT2 la pacienții care au dezvoltat anterior CAD în timpul tratamentului cu inhibitori SGLT2 nu este recomandată decât dacă un alt factor declanșator evident este identificat și rezolvat.

Siguranța și eficacitatea canagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 nu au fost stabilite prin urmare, canagliflozin nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 1. Date limitate din studiile clinice sugerează că CAD poate apărea frecvent atunci când pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sunt tratați cu inhibitori SGLT2.

Creșterea hematocritului

Creșterea hematocritului a fost observată în timpul tratamentului cu canagliflozin (vezi pct. 4.8); de aceea, prudența la pacienții ce prezintă un hematocrit deja crescut este justificată.

Vârstnici (vârsta \geq 65 de ani)

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc mai mare de hipovolemie, au o probabilitate mai mare de a fi tratați cu diuretice și să aibă insuficiență renală. La pacienții cu vârsta \geq 75 de ani, în contextul tratamentului cu canagliflozin, a fost raportată o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate hipovolemiei (de exemplu, amețeli posturale, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială). În plus, la acești pacienți au fost raportate scăderi mai mari ale RFGe (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Infecții micotice genitale

În concordanță cu mecanismul de inhibare a co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) și creșterea UGE, în studiile clinice cu canagliflozin au fost raportate candidoza vulvo-vaginală la femei și balanita sau balanopostita la bărbați (vezi pct. 4.8). Pacienții de sex masculin și feminin, cu antecedente de infecții micotice genitale au fost mai predispuși la dezvoltarea unei infecții. Balanita sau balanopostita au apărut în principal la pacienții de sex masculin fără circumcizie. În cazuri rare, a fost raportată fimoză și, în unele cazuri s-a realizat circumcizia. Majoritatea infecțiilor micotice genitale au fost tratate cu antifungice topice, fie prescrise de un cadru medical sau auto-tratate în timpul continuării tratamentului cu Vokanamet.

Insuficiență cardiacă

Experiența la pacienți cu clasa NYHA (*New York Heart Association*) III este limitată și nu există experiență în studiile clinice cu canagliflozin la pacienți cu clasa NYHA IV.

Analiza urinei în laborator

Datorită mecanismului de acțiune al canagliflozin, pacienții care urmează tratament cu Vokanamet vor avea rezultate pozitive pentru prezența glucozei în urină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile farmacocinetice dintre alte medicamente și Vokanamet; dar astfel de studii s-au efectuat cu fiecare dintre substanțele active (canagliflozin și metformin). Administrarea concomitentă de canagliflozin (300 mg o dată pe zi) și metformin (2000 mg o dată pe zi) nu a avut efecte clinice relevante asupra farmacocineticii canagliflozin sau a metformin.

CANAGLIFLOZIN

Interacțiuni farmacodinamice

Diuretice

Canagliflozin poate accentua efectul diureticelor și poate crește riscul de deshidratare și hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4).

Canagliflozina nu este recomandată pentru administrare la pacienții care utilizează diuretice de ansă.

Insulina și secretagogii insulinei

Insulina și secretagogii insulinei, de tipul sulfonilureelor, pot cauza apariția hipoglicemiei. Prin urmare, atunci când sunt utilizate în asociere cu Vokanamet poate fi necesară o doză mai mică de insulină sau secretagog al insulinei pentru reducerea riscului de hipoglicemie (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele altor medicamente asupra canagliflozin

Metabolizarea canagliflozin se efectuează în principal pe calea glucuronoconjugării mediate de UDP glucuronil transferaza 1A9 (UGT1A9) și 2B4 (UGT2B4). Canagliflozin este transportat de glicoproteina P (P-gp) și proteina de rezistență în cancerul mamar (BCRP).

Inductorii enzimatici (precum sunătoarea [*Hypericum perforatum*], rifampicina, barbituricele, fenitoina, carbamazepina, ritonavir, efavirenz) pot conduce la reducerea expunerii la canagliflozin. În urma administrării concomitente de canagliflozin și rifampicină (inductor al unor diverși transportatori activi și enzime metabolizante) s-a observat o scădere de 51% și 28% a expunerii sistemice a canagliflozin (aria de sub curbă, ASC) și a concentrației plasmatice maxime (C_{max}). Aceste scăderi ale expunerii la canagliflozin pot reduce eficacitatea.

În cazul în care este necesară administrarea concomitentă a canagliflozin cu un inductor combinat al acestor enzime UGT și proteine de transport, se recomandă monitorizarea controlului glicemic pentru evaluarea răspunsului la canagliflozin. Dacă se impune administrarea concomitentă a unui inductor al acestor enzime UGT cu canagliflozin, se poate avea în vedere creșterea dozei la 150 mg de două ori pe zi dacă pacienții tolerează doza de canagliflozin 50 mg administrată de două ori pe zi și dacă necesită un control glicemic mai strict (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Administrarea de colestiramină are risc potențial să reducă expunerea la canagliflozin. Administrarea de canagliflozin trebuie să se efectueze cu minimum 1 oră înainte sau 4-6 ore după administrarea de chelatori de acizi biliari pentru a minimiza interferența posibilă cu absorbția acestora.

Studiile cu privire la interacțiune sugerează că metformin, hidroclorotiazida, contraceptivele orale (etinilestradiol și levonorgestrol), ciclosporina și/sau probenecid nu influențează farmacocinetica canagliflozin.

Efectele canagliflozin asupra altor medicamente

Digoxina

Administrarea asociată de canagliflozin 300 mg o dată pe zi timp de 7 zile și o doză unică de digoxină 0,5 mg urmată de o doză de 0,25 mg zilnic timp de 6 zile a condus la creșterea de 20% a ASC și la o creștere cu 36% a C_{max} de digoxină, cel mai probabil datorită unei inhibiții la nivelul P-gp. S-a observat inhibiția P-gp de către canagliflozin *in vitro*. Pacienții cărora li se administrează digoxină sau alte glicozide cardiace (de exemplu, digitoxina) trebuie monitorizați corespunzător.

Dabigatran

Efectul administrării concomitente a canagliflozin (un inhibitor slab al P-gp) asupra dabigatran etexilat (un substrat al P-gp) nu a fost studiat. Deoarece concentrațiile de dabigatran pot crește în prezența canagliflozin, este necesară monitorizare (analize pentru depistarea semnelor de sângerare sau anemie) în cazul administrării concomitente de dabigatran cu canagliflozin.

Simvastatină

Administrarea asociată de canagliflozin 300 mg o dată pe zi timp de 6 zile și o doză unică de simvastatină (substrat al CYP3A4) 40 mg a determinat o creștere de 12% a ASC și o creștere de 9% a C_{max} pentru simvastatină și o creștere de 18% a ASC și o creștere de 26% a C_{max} pentru simvastatină acidă. Creșterea expunerii la simvastatină și simvastatină acidă nu a fost considerată relevantă din punct de vedere clinic.

Inhibarea BCRP de către canagliflozin la nivel intestinal nu poate fi exclusă și, prin urmare, poate avea loc creșterea expunerii pentru medicamentele transportate de BCRP, de exemplu, anumite statine, precum rosuvastatina și unele medicamente anti-cancer.

În studiile cu privire la interacțiune, canagliflozin la starea de echilibru nu a avut niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii metformin, a contraceptivelor orale (etinilestradiol și levonorgestrol), glibenclamidei, paracetamolului, hidroclorotiazidei sau warfarinei.

Interferența cu medicamente/teste de laborator

Test 1,5-AG

Creșterile excreției de glucoză urinară asociate cu canagliflozin pot genera un nivel fals scăzut de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) și pot face ca măsurătorile 1,5-AG să nu fie sigure pentru evaluarea controlului glicemic. Prin urmare, analiza 1,5-AG nu trebuie utilizată pentru evaluarea controlului glicemic la pacienții sub tratament cu Vokanamet. Pentru detalii suplimentare, se recomandă să vă adresați producătorului specific al testului pentru 1,5-AG.

METFORMIN

Asocieri nerecomandate

Alcool etilic

Există un risc crescut de acidoză lactică în caz de intoxicație alcoolică acută (în special în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică) datorită substanței active metformin din Vokanamet (vezi pct. 4.4). Trebuie evitat consumul de alcool etilic și utilizarea de medicamente care conțin alcool etilic.

Substanțe de contrast pe bază de iod

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast pe bază de iod în studiile radiologice poate conduce la insuficiență renală, ceea ce poate determina acumularea de metformin și un risc de acidoză lactică. Prin urmare, tratamentul cu Vokanamet trebuie întrerupt înainte sau la momentul testului și nu

trebuie reluat decât după 48 de ore și numai după ce funcția renală a fost re-evaluată și s-a constatat că este în limite normale (vezi pct. 4.4).

Medicamente cationice

Medicamente cationice care se elimină prin secreție tubulară renală (de exemplu, cimetidina) pot interacționa cu metformin, concurând pentru sistemele comune de transport tubular renal. Un studiu efectuat la șapte voluntari sănătoși a demonstrat că cimetidina, administrată în doza de 400 mg de două ori pe zi, a crescut concentrația plasmatică de metformin (ASC cu 50% și C_{max} cu 81%). Prin urmare, atunci când sunt administrate concomitent medicamente cationice care se elimină prin secreție tubulară renală, trebuie luate în considerare monitorizarea atentă a controlului glicemic, ajustarea dozei în limitele de dozare recomandate și modificarea tratamentului antidiabetic (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Asocieri care necesită precauții la utilizare

Glucocorticoizii (administrați pe cale sistemică și locală), beta 2 agoniștii și diureticele au o activitate hiperglicemică intrinsecă. Pacientul trebuie informat și trebuie efectuată mai frecvent monitorizarea glucozei sanguine, mai ales la inițierea tratamentului cu astfel de medicamente. Dacă este necesar, trebuie ajustată doza de medicamente care scad glicemia pe parcursul tratamentului cu celălalt medicament și la întreruperea acestuia.

Datorită potențialului acestora de reducere a funcției renale, diureticele (mai ales diureticele de ansă) pot crește riscul de acidoză lactică asociată cu metformin.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date care să susțină utilizarea canagliflozin în monoterapie sau a Vokanamet la gravide. Studiile cu canagliflozin la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

O cantitate limitată de date privind utilizarea metformin la gravide nu indică creșterea riscului de malformații congenitale. Studiile la animale cu metformin nu indică efecte nocive asupra sarcinii, dezvoltării embrionare sau fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Vokanamet nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Tratamentul cu Vokanamet trebuie întrerupt în cazul în care sarcina este depistată.

Alăptarea

Nu s-au efectuat studii la animale care alăptează cu substanțele active combinate din Vokanamet. Nu se cunoaște dacă canagliflozin și/sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice provenite din studii la animale au indicat excreția canagliflozin/metaboliților în lapte, precum și efecte mediate farmacologic la puii și șobolanii tineri alăptați, expuși la canagliflozin (vezi pct. 5.3). Metformin se excretă în cantități mici în laptele matern uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născut/sugar. Vokanamet nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu a fost studiat efectul Vokanamet asupra fertilității la om. În studiile la animale nu s-au observat efecte ale canagliflozin sau ale metformin asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vokanamet nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie preveniți în legătură cu riscul de hipoglicemie

atunci când Vokanamet este utilizat ca terapie adjuvantă cu insulina sau un secretagog al insulinei, și cu privire la creșterea riscului de reacții adverse asociate hipovolemiei, precum amețelile posturale (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

4.8 Reacții adverse

CANAGLIFLOZIN

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța canagliflozin a fost evaluată la 10285 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, inclusiv la 5151 de pacienți tratați cu canagliflozin în asociere cu metformin. În plus, s-a efectuat un studiu dublu-orb, controlat placebo, de fază 2, cu durata de 18 săptămâni, cu administrarea dozei de două ori pe zi (canagliflozin 50 mg sau 150 mg ca tratament combinat cu metformin 500 mg) la 279 de pacienți din care 186 de pacienți au fost tratați cu canagliflozin ca tratament combinat cu metformin.

Evaluarea principală a siguranței și tolerabilității s-a efectuat într-o analiză cumulată (n=2313) a patru studii clinice controlate placebo cu durata de 26 de săptămâni (monoterapie și tratament combinat cu metformin, metformin și sulfoniluree, și metformin și pioglitazonă). Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în timpul tratamentului au fost hipoglicemia în asociere cu insulina sau sulfoniluree, candidoza vulvovaginală, infecții ale căilor urinare și poliurie sau polakiurie (de exemplu, frecvența urinară). Reacțiile adverse care au condus la întreruperea tratamentului cu canagliflozin la $\geq 0,5\%$ dintre toți pacienții tratați cu canagliflozin în aceste studii au fost candidoza vulvovaginală (0,7% dintre pacientele de sex feminin) și balanita sau balanopostita (0,5% dintre pacienții de sex masculin). S-au efectuat analize suplimentare privind siguranța (incluzând datele pe termen lung) folosind datele care provin din toate studiile cu canagliflozin (studiile controlate placebo și cu comparator activ) pentru a evalua reacțiile adverse raportate pentru identificarea reacțiilor adverse (vezi tabelul 1) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse din tabelul 1 se bazează pe analiza cumulată a celor patru studii clinice controlate placebo, cu durata de 26 de săptămâni (n=2313) descrise mai sus. Acest tabel include și reacțiile adverse raportate în cadrul utilizării canagliflozin de după punerea pe piață la nivel mondial. Reacțiile adverse enumerate în continuare sunt clasificate în funcție de frecvență și clasa de aparate, sisteme și organe (ASO). Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Lista tabelară a reacțiilor adverse (MedDRA) din studiile controlate placebo^a și din experiența de după punerea pe piață

<i>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</i> Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
foarte frecvente	Hipoglicemie în contextul utilizării în asociere cu insulină sau sulfoniluree
mai puțin frecvente	Deshidratare*
rare	Cetoacidoză diabetică**
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
mai puțin frecvente	Amețeli posturale*, sincopă*
<i>Tulburări vasculare</i>	
mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială*, hipotensiune arterială ortostatică*

<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
frecvente	Constipație, sete ^b , greață
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
mai puțin frecvente	Erupție cutanată tranzitorie ^c , urticarie
cu frecvență necunoscută	Angioedem ^d
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
mai puțin frecvente	Fracturi osoase ^e
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
frecvente	Poliurie sau polakiurie ^f , infecții ale căilor urinare (pielonefrita și urosepsisul au fost raportate după punerea pe piață)
mai puțin frecvente	Insuficiență renală (în special în contextul depleției volumice)
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</i>	
foarte frecvente	Candidoză vulvovaginală ^{**·g}
frecvente	Balanită sau balanopostită ^{**·h}
<i>Investigații diagnostice</i>	
frecvente	Dislipidemie ⁱ , creșterea hematocritului ^{**·j}
mai puțin frecvente	Creșterea creatininemiei ^{**·k} , creșterea valorilor ureei sanguine ^{**·l} , creșterea valorilor potasiului seric ^{**·m} , Creșterea fosfatului seric ⁿ

* Asociate cu hipovolemia; vezi pct. 4.4.

** Vezi pct. 4.4.

^a Profilul datelor de siguranță care provin din studii pivotale individuale (inclusiv studii la pacienți cu insuficiență renală moderată; pacienți vârstnici [de ≥ 55 de ani la ≤ 80 de ani]; pacienți cu risc CV crescut) a fost în general în concordanță cu reacțiile adverse identificate în acest tabel.

^b Setea include termeni precum sete, xerostomie (gură uscată) și polidipsie

^c erupția cutanată tranzitorie include termenii erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie generalizată, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculopapulară, erupție cutanată tranzitorie papulară, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, erupție cutanată tranzitorie pustulară și erupție cutanată tranzitorie veziculară.

^d Pe baza experienței de după punerea pe piață a canagliflozin

^e Fracturile osoase au fost raportate la 0,7% și 0,6% pentru canagliflozin 100 mg și respectiv 300 mg, comparativ cu 0,3% pentru placebo. Pentru informații suplimentare consultați secțiunea de mai jos privind fracturile osoase.

^f Poliuria sau polakiuria include termenii poliurie, polakiurie, imperiozitate urinară, nicturie și creșterea volumului urinar.

^g Candidoza vulvovaginală include termenii candidoză vulvovaginală, infecție micotică vulvovaginală, vulvovaginită, infecție vaginală, vulvită și infecții fungice genitale.

^h Balanita sau balanopostita include termenii balanită, balanopostită, balanită candidozică și infecții fungice genitale.

ⁱ Creșterile medii procentuale față de inițiere pentru canagliflozin 100 mg și 300 mg comparativ placebo, au fost colesterol total 3,4% și 5,2% comparativ 0,9%; HDL-colesterol 9,4% și 10,3% comparativ 4,0%; LDL-colesterol 5,7% și 9,3% comparativ 1,3%; non-HDL-colesterol 2,2% și 4,4% comparativ 0,7%; trigliceride 2,4% și 0,0% comparativ 7,6%.

^j Variațiile medii față de inițiere ale hematocritului au fost de 2,4% și 2,5% pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg, comparativ cu 0,0% pentru placebo.

^k Variațiile procentuale medii față de inițiere ale creatininei au fost 2,8% și 4,0% pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg comparativ cu 1,5 % pentru placebo.

^l Variațiile procentuale medii față de inițiere ale azotului ureic sanguin au fost 17,1% și 18,0% pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg, comparativ cu 2,7% pentru placebo.

^m Variațiile procentuale medii față de inițiere ale potasiului seric au fost 0,5% și 1,0% pentru canagliflozin 100 mg, și, respectiv, 300 mg comparativ cu 0,6% pentru placebo.

ⁿ Variațiile procentuale medii față de inițiere ale fosfatului seric au fost 3,6% și 5,1% pentru canagliflozin 100 mg, și, respectiv, 300 mg comparativ cu 1,5% pentru placebo.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse asociate cu hipovolemia

În analiza cumulată a celor patru studii clinice controlate placebo, cu durata de 26 de săptămâni, incidența tuturor reacțiilor adverse asociate hipovolemiei (de exemplu, amețeli posturale, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială, deshidratare și sincopă) a fost de 1,2% pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi, 1,3% pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, și 1,1% pentru placebo. În cele două studii clinice controlate activ, incidența în cazul tratamentului cu canagliflozin a fost similară celei observate cu medicamentele comparatoare.

În cadrul studiului cardiovascular dedicat, în care pacienții au fost în general mai vârstnici, cu o rată mai mare de complicații asociate diabetului, incidența reacțiilor adverse corelate cu hipovolemia a fost de 2,8% cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi, 4,6% cu canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi și 1,9% cu placebo.

Pentru a evalua factorii de risc pentru aceste reacții adverse, s-a efectuat o analiză cumulată de amploare (N = 9439) la pacienți din opt studii clinice controlate de fază 3 care au inclus cele două doze de canagliflozin. În această analiză cumulată, la pacienții tratați cu diuretice de ansă, pacienții cu RFG_e la inițierea tratamentului între 30 ml/min/1,73 m² și <60 ml/min/1,73 m², și pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani incidența acestor reacții adverse a fost în general mai ridicată. Pentru pacienții tratați cu diuretice de ansă, incidența a fost de 3,2% pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și de 8,8% pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu 4,7% în grupul de control. Pentru pacienții cu o valoare inițială a RFG_e între 30 ml/min/1,73 m² și <60 ml/min/1,73 m², sau ClCr între 30 ml/min și <60 ml/min incidența a fost de 4,8% pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și de 8,1% pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu 2,6% în grupul de control. La pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani, incidența a fost de 4,9% pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și de 8,7% pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu 2,6% în grupul de control (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În cadrul studiului cardiovascular dedicat și în analiza cumulată de amploare, întreruperile datorate reacțiilor adverse asociate c hipovolemiei și reacțiilor adverse grave asociate hipovolemiei nu au fost mai mari în cazul tratamentului cu canagliflozin.

Hipoglicemia în tratamentul combinat cu insulina sau secretagogi ai insulinei

Frecvența hipoglicemiei a fost scăzută (aproximativ 4%) în rândul grupurilor de tratament, inclusiv placebo, când tratamentul s-a administrat ca monoterapie sau ca terapie combinat cu metformin. Când canagliflozin s-a adăugat la tratamentul cu insulină, hipoglicemia a fost observată la 49,3%, 48,2% și 36,8% dintre pacienții tratați cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi, canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, și respectiv, placebo, iar hipoglicemia severă a apărut la 1,8%, 2,7%, și 2,5% dintre pacienții tratați cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi, canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, și respectiv, placebo. Când canagliflozin s-a adăugat la tratamentul cu sulfoniluree, hipoglicemia a fost observată la 4,1%, 12,5% și 5,8% dintre pacienții tratați cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi, canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi și respectiv placebo (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Infecții micotice genitale

Candidoza vulvovaginală (inclusiv vulvovaginita și infecțiile micotice și vulvovaginale) a fost raportată la 10,4% și 11,4% dintre pacientele tratate cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și respectiv canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu 3,2% la pacientele de sex feminin tratate cu placebo. Majoritatea rapoartelor de candidoză vulvovaginală au apărut în primele patru luni de tratament cu canagliflozin. Dintre pacientele de sex feminin care au urmat tratament cu canagliflozin, 2,3% au avut mai mult de o infecție. În total, 0,7% din toate pacientele de sex feminin au întrerupt tratamentul cu canagliflozin datorită candidozei vulvovaginale (vezi pct. 4.4).

Balanita candidozică sau balanopostita au fost raportate la 4,2% și 3,7% dintre pacienții de sex masculin tratați cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și respectiv canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, față de 0,6% la pacienții de sex masculin tratați cu placebo. Dintre pacienții

de sex masculin care au urmat tratament cu canagliflozin, 0,9% au avut mai mult de o infecție. În total, 0,5% dintre pacienții de sex masculin au întrerupt tratamentul cu canagliflozin datorită balanitei candidozice sau balanopostitei. În cazuri rare a fost raportată fimoza și în câteva cazuri s-a efectuat circumcizie (vezi pct. 4.4).

Infecții ale tractului urinar

Infecții ale tractului urinar au fost mai frecvent raportate pentru canagliflozin 100 mg și 300 mg administrate o dată pe zi (5,9% față de 4,3%), comparativ cu 4,0% pentru placebo. Majoritatea infecțiilor au fost ușoare până la moderate, fără nicio creștere a incidenței reacțiilor adverse grave. Subiecții au răspuns la tratamentele standard, continuând în același timp tratamentul cu canagliflozin.

Fracturi osoase

În cadrul unui studiu cardiovascular efectuat la 4327 de pacienți cu risc cunoscut sau risc crescut de boli cardiovasculare, frecvența fracturilor osoase a fost de 1,6, 1,6, și respectiv 1,1 la 100 pacient-ani de expunere la canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, și respectiv placebo, cu un dezechilibru inițial al fracturilor care apar în decursul primelor 26 de săptămâni de tratament. În alte studii cu canagliflozin la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, în care au fost înrolați aproximativ 5800 de pacienți cu diabet, nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește riscul de fracturi comparativ cu grupul de control. După 104 de săptămâni de tratament, canagliflozin nu a afectat negativ densitatea minerală osoasă.

Grupe specifice de pacienți

Vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani)

Într-o analiză cumulată a opt studii controlate placebo și activ, profilul de siguranță al canagliflozin la pacienții vârstnici a fost, în general, în concordanță cu cel observat la pacienții mai tineri. Pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani au avut o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate hipovolemiei (cum sunt amețelile posturale, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială) cu o incidență de 4,9%, 8,7% și 2,6% pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi, canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi și respectiv grupul de control. Scăderi ale RFGe (-3,6% și -5,2%) au fost raportate pentru canagliflozin 100 mg și respectiv canagliflozin 300 mg, comparativ cu grupul de control (-3,0%) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Metformin

Tabelul 2 prezintă reacțiile adverse clasificate pe ASO și în funcție de categoria de frecvență raportate la pacienții care au utilizat metformin în monoterapie și care nu au fost observate la pacienții tratați cu canagliflozin. Categoriile de frecvență au la bază informațiile disponibile din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru metformin.

Tabelul 2: Frecvența reacțiilor adverse la metformin identificate în cadrul studiilor clinice și din datele disponibile după punerea pe piață

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă
Frecvență	
Tulburări metabolice și de nutriție	
foarte rare	Acidoză lactică, deficit de vitamina B ₁₂ ^a
Tulburări ale sistemului nervos	
frecvente	Modificări ale gustului
Tulburări gastro-intestinale	
foarte frecvente	Simptome gastro-intestinale ^b
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
foarte rare	Eritem, prurit, urticarie
Tulburări hepatobiliare	
foarte rare	Valori anormale ale testelor funcției hepatice, hepatită

^a Tratamentul pe termen lung cu metformin a fost asociat cu o scădere a absorbției vitaminei B₁₂, care în cazuri foarte rare poate conduce la deficit clinic semnificativ de vitamina B₁₂ (de exemplu anemie megaloblastică).

^b Simptome gastro-intestinale precum greață, vărsături, diaree, dureri abdominale și pierderea apetitului apar cel mai frecvent în timpul inițierii tratamentului și se rezolvă spontan în majoritatea cazurilor.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Canagliflozin

Doze unice de până la 1600 mg de canagliflozin la subiecți sănătoși și canagliflozin 300 mg de două ori pe zi timp de 12 săptămâni la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost în general bine tolerate.

Metformin

Hipoglicemia nu a apărut după administrarea dozelor de până la 85 g de clorhidrat de metformin; deși, în anumite cazuri a apărut acidoza lactică. Supradozajul cu doze ridicate de metformin sau riscuri concomitente pot conduce la acidoză lactică. Acidoza lactică reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital. Hemodializa este cea mai eficientă metodă de eliminare a lactatului și a metformin.

Tratament

În caz de supradozaj cu Vokanamet, se folosesc măsurile suportive obișnuite, de exemplu eliminarea materialului neabsorbit din tractul gastrointestinal, monitorizare clinică și instituirea măsurilor clinice în funcție de starea pacientului. Hemodializa este cea mai eficientă metodă de eliminare a lactatului și a metformin. În timpul unei ședințe de hemodializă cu durată de 4 ore a fost eliminată o cantitate neglijabilă de canagliflozin. Nu se preconizează ca canagliflozin să fie dializabil prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antidiabetice, terapie de asociere cu medicamente hipoglicemiante. Codul ATC: A10BD16

Mecanism de acțiune

Vokanamet combină două medicamente hipoglicemiante cu mecanism de acțiune diferite și complementare pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacienți cu diabet zaharat de tip 2: canagliflozin, un inhibitor al co-transportorului SGLT2, și clorhidratul de metformin, un compus din clasa biguanidelor.

CANAGLIFLOZIN

Transportorul SGLT2 exprimat în tubulii renali proximali, este responsabil pentru aproape întreaga reabsorbție a glucozei filtrate din lumenul tubular. S-a demonstrat că pacienții cu diabet zaharat prezintă o reabsorbție crescută a glucozei renale care poate contribui în mod persistent la concentrații crescute de glucoză în sânge. Canagliflozin este un inhibitor activ al SGLT2 disponibil pe cale orală. Prin inhibarea SGLT2, canagliflozin reduce reabsorbția de glucoză filtrată și reduce pragul renal al

glucozei (RT_G), și, astfel, crește UGE, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 scăzând concentrațiile plasmatică crescute ale glucozei prin acest mecanism independent de insulină. Creșterea UGE prin inhibarea SGLT2 înseamnă de asemenea o diureză osmotică, cu efect diuretic care conduce la o scădere a tensiunii arteriale sistolice; creșterea UGE are ca rezultat o pierdere de calorii și, prin urmare, o reducere a greutateii corporale, după cum a fost demonstrat în studiile la pacienți cu diabet zaharat de tip 2.

Acțiunea canagliflozin de creștere a UGE conducând la scăderea directă a glicemiei este independentă de insulină. În studiile clinice cu canagliflozin s-a observat îmbunătățirea evaluării modelului homeostatic pentru funcția celulelor beta (celulele beta HOMA) și îmbunătățirea secreției de insulină de către celulele beta ca răspuns la un test de provocare cu alimente mixte.

În studiile de fază 3, administrarea preprandială de canagliflozin 300 mg a asigurat o reducere mai mare a variațiilor glicemiei postprandiale decât s-a observat în cazul dozei de 100 mg administrată o dată pe zi. Acest efect la doza de 300 mg de canagliflozin se poate datora parțial inhibării locale a SGLT1 intestinal (transportator intestinal important de glucoză) corelat cu concentrații tranzitorii ridicate de canagliflozin în lumenul intestinal înainte de absorbția medicamentului (canagliflozin este un inhibitor al transportorului SGLT1 cu potență redusă). Studiile nu au arătat malabsorbție la glucoză în cazul administrării canagliflozin.

METFORMIN

Metformin este o biguanidă cu efecte antihyperglicemice, scăzând atât glicemia bazală, cât și cea postprandială. Nu stimulează secreția de insulină și prin urmare nu determină hipoglicemie.

Metformin poate acționa prin trei mecanisme:

- prin diminuarea producției de glucoză hepatică, prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei
- la nivel muscular, prin creșterea sensibilității la insulină, îmbunătățirea captării și utilizării glucozei la nivel periferic
- și întârzierea absorbției de glucoză la nivel intestinal.

Metformin stimulează sinteza intracelulară de glicogen acționând asupra sintezei glicogenului. Metformin crește capacitatea de transport a transportorilor membranari ai glucozei GLUT-1 și GLUT-4.

La om, independent de acțiunea sa asupra glicemiei, metformin are efecte pozitive asupra metabolismului lipidic. Acest lucru a fost demonstrat la doze terapeutice în cadrul unor studii clinice controlate pe termen mediu sau lung: metformin reduce colesterolul total LDL-C, și nivelul de trigliceride.

Efecte farmacodinamice ale canagliflozin

După administrarea unor doze orale unice și multiple de canagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, au fost observate scăderi dependente de doză ale RT_G și creșteri ale UGE. De la o valoare de pornire a RT_G de aproximativ 13 mmol/l, supresia maximă a mediei RT_G la 24 de ore s-a observat cu doza de 300 mg pe zi, până la aproximativ 4 mmol/l - 5 mmol/l la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în studiile de fază 1, sugerând un nivel scăzut de risc pentru hipoglicemia indusă de tratament. Reducerile RT_G au condus la creșterea UGE la subiecții cu diabet zaharat de tip 2 tratați fie cu 100 mg sau 300 mg de canagliflozin administrat o dată pe zi, variind între 77 g/zi - 119 g/zi în toate studiile de fază 1; UGE observată semnificativ o pierdere între 308 kcal /zi -476 kcal /zi. Reducerile RT_G și creșterea UGE au fost susținute pe o perioadă de dozare de 26 de săptămâni la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. S-au înregistrat creșteri moderate (în general <400 ml -500 ml) ale volumului urinar zilnic care s-au atenuat pe parcursul mai multor zile de administrare. Excreția urinară de acid uric a fost crescută tranzitor ca urmare a administrării canagliflozin (a crescut cu 19% față de valoarea de la inițiere în ziua 1 și apoi s-a redus la 6% în ziua 2 și la 1% în ziua 13). Acest efect a fost însoțit de o reducere susținută a concentrației serice de acid uric de aproximativ 20%.

Eficacitate și siguranță clinică

Administrarea concomitentă de canagliflozin și metformin a fost studiată la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat cu metformin administrat în monoterapie sau combinat cu alte medicamente hipoglicemiente.

Nu s-au efectuat studii de eficacitate clinică cu Vokanamet; cu toate acestea, bioechivalența Vokanamet comparativ cu canagliflozin și metformin administrate concomitent sub formă de comprimate separate a fost demonstrată la subiecți sănătoși.

CANAGLIFLOZIN

Un număr total de 10285 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au participat la nouă studii clinice controlate, dublu-orb, cu privire la eficacitate și siguranță, desfășurate pentru a evalua efectele canagliflozin asupra controlului glicemic, inclusiv 5151 de pacienți tratați cu canagliflozin în asociere cu metformin. Distribuția rasială a pacienților tratați cu canagliflozin fost de 72% populație albă, 16% populație asiatică, 4% populație de culoare și 8% alte grupuri. 16% dintre pacienți au fost hispanici. Aproximativ 58% dintre pacienți au fost de sex masculin. Pacienții au avut o vârstă medie generală de 59,6 de ani (interval între 21 ani și 96 ani), cu 3082 de pacienți ≥ 65 de ani și 510 de pacienți ≥ 75 de ani. 58% dintre pacienți au avut indice de masă corporală (IMC) ≥ 30 kg/m².

Studiile controlate placebo

Canagliflozin a fost studiat ca tratament combinat cu metformin, tratament combinat cu sulfoniluree, tratament combinat cu metformin și sulfoniluree, tratament combinat cu metformin și pioglitazonă, și ca tratament adjuvant la tratamentul cu insulină și ca monoterapie (tabelul 3). În general, canagliflozin a generat rezultate semnificative din punct de vedere clinic și statistic ($p < 0,001$) comparativ cu placebo în ceea ce privește controlul glicemic, inclusiv hemoglobina glicozilată (HbA_{1c}), procentul de pacienți care au obținut HbA_{1c} $< 7\%$, modificarea față de valoarea inițială a glicemiei à jeun (GJ), și a glicemiei la două ore postprandial (PPG). În plus, s-au observat reduceri ale greutateii corporale și ale tensiunii arteriale sistolice, comparativ cu placebo.

Tabelul 3: Rezultate privind eficacitatea din studiile clinice controlate placebo^a

Tratament combinat cu metformin (26 de săptămâni)			
	Canagliflozin + metformin		Placebo + metformin (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA_{1c} (%)			
Valoare inițială (mediae)	7,94	7,95	7,96
Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată)	-0,79	-0,94	-0,17
Diferență față de placebo (medie ajustată) (Î 95%)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Greutatea corporală			
Valoare inițială (medie) în kg	88,7	85,4	86,7
Modificarea % față de valoarea inițială (medie ajustată)	-3,7	-4,2	-1,2
Diferență față de placebo (medie ajustată) (Î 95%)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Tratament combinat cu metformin și sulfoniluree (26 de săptămâni)			
	Canagliflozin + metformin și sulfoniluree		Placebo + metformin și sulfoniluree (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	

HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (medie)	8,13	8,13	8,12
Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată)	-0,85	-1,06	-0,13
Diferență față de placebo (medie ajustată) (Î 95%)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (medie) în kg	93,5	93,5	90,8
Modificarea % față de valoarea inițială (medie ajustată)	-2,1	-2,6	-0,7
Diferență față de placebo (medie ajustată) (Î 95%)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Tratament adjuvant la tratamentul cu insulină^d (18 săptămâni)			
	Canagliflozin + insulină		Placebo + insulină (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (medie)	8,33	8,27	8,20
Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată)	-0,63	-0,72	0,01
Diferență față de placebo (medie ajustată) (Î 95%)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (medie) în kg	96,9	96,7	97,7
Modificarea % față de valoarea inițială (medie ajustată)	-1,8	-2,3	0,1
Diferență față de placebo (medie ajustată) (Î 97,5%)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Populația cu intenție de tratament utilizând ultima observație în studiu înainte de tratamentul de salvare glicemică.

^b p<0,001 comparativ cu placebo.

^c Nu este cazul.

^d Canagliflozin ca tratament adjuvant la tratamentul cu insulină (cu sau fără alte medicamente care scad glucoza).

Pe lângă studiile prezentate mai sus, rezultatele de eficacitate glicemică observate în cadrul unui sub-studiu cu durata de 18 săptămâni cu tratament combinat cu sulfoniluree și într-un studiu cu durata de 26 de săptămâni cu tratament combinat cu metformin și pioglitazonă au fost în general comparabile cu cele observate în alte studii.

Un studiu dedicat a demonstrat că administrarea concomitentă de canagliflozin 50 mg și 150 mg de două ori pe zi ca tratament combinat împreună cu metformin a generat rezultate clinic și statistic semnificative comparativ cu placebo în ceea ce privește controlul glicemic, inclusiv HbA_{1c}, procentul de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%, modificarea față de valoarea inițială a GJ și reduceri ale greutății corporale, rezultate prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4: Rezultate privind eficacitatea din studiul clinic controlat placebo pentru evaluarea canagliflozin administrat de două ori pe zi^a

	Canagliflozin		Placebo (N=93)
	50 mg de două ori pe zi (N=93)	150 mg de două ori pe zi (N=93)	

HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (medie)	7,63	7,53	7,66
Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată)	-0,45	-0,61	-0,01
Diferență față de placebo (medie ajustată) (ÎÎ 95%)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (medie) în kg	90,59	90,44	90,37
Modificarea % față de valoarea inițială (medie ajustată)	-2,8	-3,2	-0,6
Diferență față de placebo (medie ajustată) (ÎÎ 95%)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Populația cu intenție de tratament utilizând ultima observație în studiu.

^b p<0,001 comparativ cu placebo.

^c Nu este cazul.

^d p=0,013 comparativ cu placebo.

Studii controlate activ

Canagliflozin a fost evaluat în comparație cu glicemipiridă ca tratament combinat cu metformin și în comparație cu sitagliptin ca tratament combinat cu metformin și sulfoniluree (tabelul 5). Canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi ca tratament combinat cu metformin a condus la reduceri similare ale HbA_{1c} față de valoarea inițială, iar doza de 300 mg a generat reduceri superioare (p<0,05) ale HbA_{1c} în comparație cu glicemipirida, demonstrând astfel non-inferioritatea. Un procent mai mic de pacienți tratați cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi (5,6%) și canagliflozin 300 mg (4,9%) au înregistrat cel puțin un episod/eveniment de hipoglicemie pe parcursul celor 52 de săptămâni de tratament comparativ cu grupul tratat cu glicemipiridă (34,2%). Într-un studiu în care canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi a fost comparat cu sitagliptin 100 mg ca tratament combinat cu metformin și o sulfoniluree, canagliflozin a demonstrat non-inferioritate (p<0,05) și o reducere superioară (p<0,05) a HbA_{1c} comparativ cu sitagliptin. Incidența episoadelor/evenimentelor de hipoglicemie cu canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi și sitagliptin 100 mg a fost de 40,7% și respectiv 43,2%. De asemenea, s-au observat îmbunătățiri semnificative ale greutății corporale și scăderi ale tensiunii arteriale sistolice în comparație atât cu glicemipirida, cât și cu sitagliptin.

Tabelul 5: Rezultate privind eficacitatea din studiile clinice controlate activ^a

Comparativ cu glicemipirida ca tratament combinat cu metformin (52 de săptămâni)			
	Canagliflozin + metformin		Glicemipiridă (titrată) + metformin (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (medie)	7,78	7,79	7,83
Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată)	-0,82	-0,93	-0,81
Diferență față de glicemipiridă (medie ajustată) (ÎÎ 95%)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (medie) în kg	86,8	86,6	86,6
Modificarea % față de valoarea inițială (medie ajustată)	-4,2	-4,7	1,0
Diferență față de glicemipiridă (medie ajustată) (ÎÎ 95%)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c

Comparativ cu sitagliptin ca tratament combinat cu metformin și sulfoniluree (52 de săptămâni)		
	Canagliflozin 300 mg + metformin și sulfoniluree (N=377)	Sitagliptin 100 mg + metformin și sulfoniluree (N=378)
HbA_{1c} (%)		
Valoarea inițială (medie)	8,12	8,13
Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată)	-1,03	-0,66
Diferență față de sitagliptin (medie ajustată) (Î 95%)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Greutatea corporală		
Valoarea inițială (medie) în kg	87,6	89,6
Modificarea % față de valoarea inițială (medie ajustată)	-2,5	0,3
Diferență față de sitagliptin (medie ajustată) (Î 95%)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c

^a Populația cu intenție de tratament utilizând ultima observație în studiu înainte de terapie de salvare glicemică.

^b p<0,05.

^c Nu este cazul.

^d p<0,001.

Categorii speciale de pacienți

În două studii desfășurate la categorii speciale de pacienți (pacienți vârstnici și pacienți cu risc sau cu risc crescut de boli cardiovasculare), canagliflozin a fost adăugat la tratamentele antidiabetice stabile curente ale pacienților (dietă, monoterapie sau tratament combinat).

Pacienți vârstnici

Un număr total de 714 pacienți cu vârsta ≥ 55 de ani și ≤ 80 de ani (227 pacienți cu vârsta între 65 de ani și < 75 de ani și 46 pacienți cu vârsta între 75 de ani și < 80 de ani) care aveau un control glicemic inadecvat prin tratamentul antidiabetic la momentul respectiv (medicamente care scad concentrația plasmatică a glucozei și/sau dietă și exerciții fizice) au participat la un studiu dublu-orb, controlat placebo pe o perioadă de 26 de săptămâni. S-au observat modificări statistice semnificative ($p < 0,001$) față de valoarea inițială a HbA_{1c} și comparativ cu placebo de -0,57% și respectiv -0,70% pentru doza de 100 mg și respectiv 300 mg administrate o dată pe zi. (vezi pct. 4,2 și 4,8).

Glicemia în condiții de repaus alimentar

În patru studii controlate placebo, tratamentul cu canagliflozin ca monoterapie sau tratament combinat cu unul sau două medicamente care scad concentrația plasmatică a glucozei a avut ca rezultat modificări medii ale glicemiei în condiții de repaus alimentar față de valoarea inițială comparativ cu placebo între -1,2 mmol/l și -1,9 mmol/l pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și respectiv între -1,9 mmol/l și -2,4 mmol/l pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi. Aceste reduceri au fost susținute pe perioada tratamentului și aproape maxime după prima zi de tratament.

Glicemia postprandială

Utilizând un test de provocare cu alimente mixte, canagliflozin ca monoterapie sau ca terapie adjuvantă la unul sau două medicamente orale care scad concentrația plasmatică a glucozei a redus glicemia postprandială (GPP) față de valoarea inițială și comparativ cu placebo între -1,5 mmol/l și -2,7 mmol/l pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și respectiv între -2,1 mmol/l și -3,5 mmol/l pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, datorită reducerilor glicemiei preprandiale și reducerii variațiilor glicemiei postprandiale.

Greutatea corporală

Canagliflozin 100 mg și 300 mg administrat o dată pe zi ca monoterapie și ca tratament combinat cu una sau doua molecule împreună cu metformin a avut ca rezultat reduceri procentuale a greutateii corporale, statistic semnificative la 26 de săptămâni comparativ cu placebo. În două studii controlate activ, cu durata de 52 de săptămâni care au evaluat canagliflozin în comparație cu glicemipirida și sitagliptin, reducerile medii procentuale ale greutateii corporale, susținute și semnificative statistic pentru canagliflozin ca tratament combinat cu metformin au fost de -4,2% și -4,7% pentru canagliflozin 100 mg și respectiv 300 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu tratamentul combinat cu glicemipiridă și metformin (1,0%) și -2,5% pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi combinat cu metformin și o sulfoniluree comparativ cu sitagliptin combinat cu metformin și sulfoniluree (0,3%).

La un subset de pacienți (N=208) din studiul controlat activ cu tratament combinat cu metformin la care s-au efectuat investigații de tip densitometrie prin absorbtometrie duală cu raze X (DXA) și tomografie computerizată abdominală (CT) pentru a evalua compoziția corporală s-a demonstrat că aproximativ două treimi din pierderea în greutate obținută cu canagliflozin s-a datorat pierderii masei adipoase inclusiv pierderilor similare de țesut adipos subcutanat visceral și abdominal. Două sute unsprezece (211) pacienți din studiul clinic desfășurat la pacienți vârstnici au participat la substudiul pentru evaluarea compoziției corporale folosind analiza DXA a compoziției corporale. Acesta a demonstrat că aproximativ două treimi din pierderea în greutate asociată cu canagliflozin s-a datorat pierderii de masă adipoasă comparativ cu placebo. Nu au existat modificări semnificative ale densității osoase în regiunea trabeculară și corticală.

Siguranța cardiovasculară

O meta-analiză pre-specificată, interimară s-a efectuat în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare majore adjuocate din studiile clinice de fază 2 și 3 la 9632 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, inclusiv 4327 de pacienți (44,9%) cu boli cardiovasculare sau care au avut un risc crescut de boli cardiovasculare care au participat la un studiu cardiovascular în curs de desfășurare. Rata de risc pentru criteriul compozit final principal (intervalul de timp până la evenimentul de tip deces cardiovascular, accident vascular cerebral non-fatal, infarct miocardic non-fatal și angină instabilă care necesită spitalizare) pentru canagliflozin (ambele doze cumulate) față de comparatori combinați activ și placebo a fost de 0,91 (Î 95%: 0,68; 1,22); prin urmare, nu au existat dovezi în privința creșterii riscului cardiovascular cu canagliflozin față de comparatori. Rata de risc a fost similară pentru canagliflozin în dozele de 100 mg și 300 mg, administrate o dată pe zi.

Tensiunea arterială

În cadrul unei analize a patru studii controlate placebo, cu durata de 26 de săptămâni (N=2313), tratamentul cu canagliflozin 100 mg și 300 mg administrat o dată pe zi a avut ca rezultat reduceri medii ale tensiunii arteriale sistolice de -3,9 mmHg și respectiv -5,3 mmHg, în comparație cu placebo (-0,1 mmHg) și un efect mai mic asupra tensiunii arteriale diastolice cu o modificare medie de -2,1 mmHg și -2,5 mmHg pentru canagliflozin 100 mg și respectiv 300 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu placebo (-0,3 mmHg). Nu a existat nicio modificare notabilă a ritmului cardiac.

Pacienți cu o valoare inițială a HbA_{1c} > 10% și ≤ 12%

Un substudiu la pacienți cu o valoare inițială a HbA_{1c} > 10% și ≤ 12% la care s-a administrat canagliflozin ca monoterapie a avut ca rezultat reduceri de -2,13% și -2,56% față de valoarea inițială a HbA_{1c} (neajustată față de placebo) pentru canagliflozin 100 mg și respectiv 300 mg administrat o dată pe zi.

METFORMIN

Studiul prospectiv randomizat (UKPDS) a stabilit beneficiul pe termen lung al controlului glicemic intensiv la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. Analiza rezultatelor la pacienții supraponderali tratați cu metformin după eșecul tratamentului doar prin dietă a indicat:

- o reducere semnificativă a riscului absolut de orice complicații asociate diabetului zaharat în grupul de tratament cu metformin (29,8 evenimente/1000 pacient-ani) comparativ cu tratamentul doar prin dietă (43,3 evenimente/1000 pacient-ani), p=0,0023, și comparativ cu

grupurile combinate de monoterapie cu sulfoniluree și insulină (40,1 evenimente/1000 pacient-ani), $p=0,0034$

- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate asociată diabetului: metformin 7,5 evenimente/1000 pacient-ani, tratament doar prin dietă 12,7 evenimente/1000 pacient-ani, $p=0,017$
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate globală: metformin 13,5 evenimente/1000 pacient-ani *comparativ cu* tratament doar prin dietă 20,6 evenimente/1000 pacient-ani, ($p=0,011$), și *comparativ cu* grupurile combinate de monoterapie cu sulfoniluree și insulină 18,9 evenimente/1000 pacient-ani ($p=0,021$)
- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformin 11 evenimente/1000 pacient-ani, tratament doar prin dietă 18 evenimente/1000 pacient-ani, ($p=0,01$).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu canagliflozin la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

VOKANAMET

Studiile de bioechivalență la subiecți sănătoși au demonstrat că Vokanamet, comprimate combinate de 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg, și 150 mg/1000 mg este bioechivalent cu administrarea concomitentă a dozelor corespunzătoare de canagliflozin și metformin sub formă de comprimate separate.

Administrarea Vokanamet 150 mg/1000 mg împreună cu alimente nu a adus nicio modificare în ceea ce privește expunerea totală la canagliflozin. Nu a existat nicio modificare a ASC pentru metformin; cu toate acestea, media concentrației plasmatice maxime a metformin a scăzut cu 16% în contextul administrării împreună cu alimente. S-a observat prelungirea timpului până la obținerea concentrației plasmatice maxime pentru ambele componente (2 ore pentru canagliflozin și 1 oră pentru metformin) în cazul administrării împreună cu alimente. Este puțin probabil ca aceste modificări să aibă relevanță clinică. Deoarece se recomandă ca metformin să se administreze în timpul mesei pentru a reduce incidența reacțiilor adverse gastro-intestinale, se recomandă ca Vokanamet să se administreze în timpul mesei pentru a reduce intolerabilitatea gastro-intestinală asociată cu metformin.

CANAGLIFLOZIN

Farmacocinetica canagliflozin este în principal similară la subiecții sănătoși și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. După administrarea orală a unei doze unice de 100 mg și 300 mg la subiecți sănătoși, canagliflozin a fost absorbit rapid, concentrațiile plasmatice maxime (T_{max} mediană) atingându-se în decurs de 1 - 2 ore după administrarea dozei. C_{max} și ASC plasmatic al canagliflozin au crescut proporțional cu doza de la 50 mg la 300 mg. Timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) (exprimat ca medie \pm deviația standard) a fost de $10,6 \pm 2,13$ ore și de $13,1 \pm 3,28$ ore pentru doza de 100 mg și respectiv doza de 300 mg. Starea de echilibru s-a atins după 4 - 5 zile de administrare o dată pe zi a unei doze de canagliflozin între 100 mg și 300 mg. Canagliflozin nu prezintă o farmacocinetică dependentă de timp, iar acumularea plasmatică a fost de până la 36% în urma unor doze multiple de 100 mg și 300 mg.

Absorbție

Biodisponibilitatea orală absolută medie a canagliflozin este de aproximativ 65%. Administrarea canagliflozin concomitent cu alimente cu conținut crescut de grăsimi nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii canagliflozin; prin urmare, canagliflozin se poate administra cu sau fără alimente. (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Volumul mediu la starea de echilibru (V_d) a canagliflozin în stare de echilibru în urma unei perfuzii intravenoase unice la subiecți sănătoși a fost de 119 litri, sugerând o distribuție extensivă în țesuturi. Canagliflozin se leagă în procent semnificativ de proteinele plasmatică (99%), în principal de albumină. Legarea de proteine este independentă de concentrațiile plasmatică ale canagliflozin. Legarea de proteinele plasmatică nu este modificată semnificativ la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Metabolizare

O-glucuroconjugarea este principala cale de eliminare metabolică a canagliflozin, care este în principal glucuronidat de UGT1A9 și UGT2B4 la doi metaboliți O-glucuronid inactivi. La om, metabolizarea canagliflozin mediata de CYP3A4 (oxidativă) este minimă (aproximativ 7%).

În studiile *in vitro*, canagliflozin nu a avut efect inhibitor asupra citocromului P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, sau CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, și nici efect inductor asupra CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 la concentrații mai mari decât cele terapeutice. Nu s-a observat nici un efect clinic relevant asupra CYP3A4 *in vivo* (vezi pct. 4.5).

Eliminare

După administrarea unei doze orale unice de canagliflozin [^{14}C] la subiecți sănătoși, un procent de 41,5%, 7,0% și 3,2% din doza radioactivă administrată a fost recuperat în fecale sub formă de canagliflozin, un metabolit hidroxilat și respectiv un metabolit O-glucuroconjugat. Circuitul enterohepatic al canagliflozin a fost neglijabil.

Aproximativ 33% din doza radioactivă administrată a fost excretată în urină, în principal ca metaboliți ai O-glucuronidării (30,5%). Mai puțin de 1% din doză a fost excretată nemodificată în urină sub formă de canagliflozin. Clearance-ul renal al dozelor de canagliflozin de 100 mg și 300 mg a variat între 1,30 ml/min și 1,55 ml/min.

Canagliflozin este o substanță cu clearance scăzut, cu un clearance sistemic mediu de aproximativ 192 ml/min la subiecții sănătoși, în urma administrării intravenoase.

Categorii speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Un studiu deschis cu doză unică a evaluat farmacocinetica canagliflozin 200 mg la subiecți cu diverse grade de insuficiență renală (clasificate folosind ClCr pe baza ecuației Cockcroft-Gault) în comparație cu subiecți sănătoși. Studiul a inclus 8 subiecți cu funcție renală normală ($\text{ClCr} \geq 80$ ml/min), 8 subiecți cu insuficiență renală ușoară (ClCr între 50 ml/min și <80 ml/min), 8 subiecți cu insuficiență renală moderată (ClCr între 30 ml/min și <50 ml/min) și 8 subiecți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) precum și 8 subiecți cu boală renală în stadiu terminal (BRST), tratați prin hemodializă.

C_{max} al canagliflozin a crescut moderat cu 13%, 29%, și 29% la subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și respectiv severă, dar nu și la subiecții hemodializați. Comparativ cu subiecții sănătoși, ASC plasmatic al canagliflozin a crescut cu aproximativ 17%, 63%, și 50% la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și respectiv severă, dar a fost similară la subiecții cu BRST și la subiecții sănătoși.

Canagliflozin a fost îndepărtat prin hemodializă în proporție neglijabilă.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, raportul mediei geometrice pentru C_{max} și ASC_{∞} ale canagliflozin au fost de 107% și respectiv 110% la subiecții cu scor Child-Pugh clasa A (insuficiență hepatică ușoară) și 96% și respectiv 111%, la subiecții insuficiență hepatică (moderată) cu scor Child Pugh clasa B după administrarea unei doze unice de 300 mg de canagliflozin.

Aceste diferențe nu sunt considerate a fi semnificative clinic.

Vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani)

Vârsta nu a avut niciun efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii canagliflozin pe baza unei analize farmacocinetice populaționale (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii pentru caracterizarea farmacocineticii canagliflozin la copii și adolescenți.

Alte categorii speciale de pacienți

Farmacogenetică

Atât UGT1A9 cât și UGT2B4 sunt supuse polimorfismului genetic. Într-o analiză cumulată a datelor clinice, creșteri ale ASC pentru canagliflozin de 26% au fost observate la subiecții cu alelele UGT1A9*1/*3 și, respectiv, 18% la alelele UGT2B4*2/*2. Nu se așteaptă ca aceste creșteri ale expunerii la canagliflozin să fie relevante clinic. Efectul caracterului homozigot (UGT1A9*3, frecvența $< 0,1\%$) este probabil mai marcat, însă nu a fost investigat.

Sexul, rasa/etnia sau indicele de masă corporală nu au avut niciun efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii canagliflozin pe baza unei analize farmacocinetice populaționale.

METFORMIN

Absorbție

În urma administrării unei doze orale de clorhidrat de metformin comprimate, C_{max} este atinsă în aproximativ 2,5 ore (T_{max}). Biodisponibilitatea absolută a unui comprimat de 500 mg sau 850 mg clorhidrat de metformin este de aproximativ 50-60 % la subiecți sănătoși. După o doză orală, fracția neabsorbită recuperată în materiile fecale a fost între 20-30 %.

În urma administrării pe cale orală, absorbția metformin este saturabilă și incompletă. Se presupune că farmacocinetica absorbției metformin este neliniară.

La dozele și schemele de tratament recomandate pentru metformin, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 24-48 de ore și sunt în general sub 1 $\mu\text{g/ml}$. În studiile clinice controlate, C_{max} ale metformin nu au depășit 5 $\mu\text{g/ml}$, chiar și la doze maxime.

Alimentele scad gradul absorbției și întârzie ușor absorbția metformin. După administrarea orală a unui comprimat de 850 mg, s-au observat o concentrație plasmatică maximă mai mică cu 40 %, o reducere cu 25% a ASC și o prelungire cu 35 de minute a timpului până la atingerea concentrației plasmatice maxime. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestor observații.

Distribuție

Legarea la proteinele plasmatice este neglijabilă. Metformin se distribuie în eritrocite. Concentrația sanguină maximă este mai mică decât concentrația plasmatică maximă și se obține aproximativ în același timp. Eritrocitele reprezintă cel mai probabil, un al doilea compartiment de distribuție. V_d mediu variază între 63-276 litri.

Metabolizare

Metformin este excretat nemodificat în urină. Nu au fost identificați metaboliți la om.

Eliminare

Clearance-ul renal al metformin este > 400 ml/min, indicând că eliminarea clorhidratului de metformină se realizează prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După o doză orală, timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare aparent este de aproximativ 6,5 ore.

Când funcția renală este afectată, clearance-ul renal scade proporțional cu cel al creatininei și astfel timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit, determinând concentrații crescute de metformin în plasmă.

Copii și adolescenți

Studiu cu doză unică: După doze unice de clorhidrat de metformin 500 mg, pacienții copii și adolescenți au demonstrat un profil farmacocinetic similar cu cel observat la adulți sănătoși.

Studiu cu doze multiple: Datele sunt limitate la un singur studiu. După administrarea repetată a dozei de 500 mg de două ori pe zi timp de 7 zile la pacienți copii și adolescenți, valoarea cea mai mare a C_{max} și ASC_{0-t} s-au redus cu aproximativ 33 % și 40 %, respectiv față de adulți diabetici care au utilizat doze repetate de 500 mg de două ori pe zi timp de 14 zile. Deoarece doza este stabilită individual pe baza controlului glicemic, această constatare are o relevanță clinică limitată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Canagliflozin

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea.

Canagliflozin nu a arătat efecte asupra funcției de reproducere și dezvoltarea embrionară timpurie la expuneri la șobolan de până la de 19 ori mai mari decât expunerea la om, la doza maximă recomandată la om (DMRO).

Într-un studiu privind dezvoltarea embrio-fetală efectuat la șobolani, osificarea tardivă a metatarsienelor a fost observată pentru expuneri sistemice de 73 de ori și de 19 ori mai mari decât expunerea clinică asociată dozelor de 100 mg și de 300 mg. Nu se cunoaște dacă osificarea tardivă poate fi atribuită efectelor canagliflozin asupra homeostaziei calciului observate la șobolani adulți.

În cadrul unui studiu de evaluare a dezvoltării pre- și postnatale, canagliflozin administrat la femele de șobolani din ziua a-6-a de gestație până în ziua 20 de alăptare a condus la scăderea greutatei corporale a puilor de sex masculin și feminin, la doze toxice pentru mamă > 30 mg/kg/zi (expuneri $\geq 5,9$ ori față de expunerea umană la canagliflozin la doza maximă recomandată la om [DMRO]). Toxicitatea maternă s-a limitat la scăderea greutatei corporale.

Un studiu la șobolani tineri cărora li s-a administrat canagliflozin din ziua 1 până în ziua 90 post-natal nu a demonstrat sensibilitate crescută față de efectele observate la șobolani adulți. Cu toate acestea, dilatația pelvisului renal a fost observată cu un „No Observed Effect Level (Nivel fără efect observat)” (NOEL) la expuneri de 2,4 ori și 0,6 ori expunerile clinice la doza de 100 mg și respectiv 300 mg și nu a revenit complet în perioada de recuperare de aproximativ o lună. Modificările renale persistente la șobolani tineri pot fi cel mai probabil atribuite capacității reduse a rinichiului în dezvoltare al șobolanului tânăr să gestioneze creșterea volumului de urină determinat de canagliflozin, deoarece maturizarea funcțională a rinichiului de șobolan continuă până la vârsta de 6 săptămâni.

Într-un studiu cu durata de 2 ani la doze de 10, 30 și 100 mg/kg, canagliflozin nu a crescut incidența tumorilor la șoareci masculi și femele. Cea mai mare doză de 100 mg/kg, reprezenta de până la 14 ori doza clinică de 300 mg, pe baza expunerii ASC. Canagliflozin a crescut incidența tumorilor testiculare cu celule Leydig la șobolani masculi la toate dozele testate (10, 30 și 100 mg/kg); cea mai mică doză

de 10 mg/kg, reprezenta de aproximativ 1,5 ori doza clinică de 300 mg, pe baza expunerii ASC. Dozele mai mari de canagliflozin (100 mg/kg) administrate la șobolani masculi și femele au crescut incidența feocromocitomului și a tumorilor renale tubulare. Pe baza expunerii ASC, nivelul la care NOEL de 30 mg/kg/zi pentru feocromocitom și tumori renale tubulare este de aproximativ 4,5 ori expunerea la doza clinică zilnică de 300 mg. Pe baza studiilor mecaniciste preclinice și clinice, tumorile celulelor Leydig, tumorile renale tubulare și feocromocitomul sunt considerate a fi specifice șobolanilor. Tumorile renale tubulare și feocromocitomul induse de canagliflozin la șobolani sunt aparent cauzate de malabsorbția carbohidraților ca o consecință a activității canagliflozin de inhibare a SGLT1 intestinal la șobolani, studiile clinice mecaniciste nu au demonstrat la om un sindrom de malabsorbție de carbohidrați la doze de canagliflozin de până la 2 ori doza clinică maximă recomandată. Tumorile celulelor Leydig sunt asociate cu o creștere a hormonului luteinizant (LH), care este un mecanism cunoscut de formare a tumorilor celulelor Leydig la șobolani. Într-un studiu clinic cu durata de 12 săptămâni, LH nestimulat nu a crescut la pacienții de sex masculin tratați cu canagliflozin.

Metformin

Datele non-clinice nu indică niciun pericol special pentru om pe baza studiilor convenționale privind siguranța, farmacologia, toxicitatea în urma dozelor repetate, genotoxicitatea, potențialul carcinogen și fertilitatea.

Evaluarea riscului asupra mediului: nu se anticipează niciun impact asupra mediului ca urmare a utilizării clinice a oricăreia dintre substanțele active ale Vokanamet, canagliflozin sau metformin.

Canagliflozin/Metformin

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea embrio-fetală la șobolani, monoterapia cu metformin (300 mg/kg/zi) a avut ca rezultat osificare incompletă/inexistentă, în timp ce monoterapia cu canagliflozin (60 mg/kg/zi) nu a avut niciun efect. Atunci când s-a administrat canagliflozin/metformin la doza de 60/300 mg/kg/zi (nivel al expunerii de 11 și 13 ori mai mare decât expunerea clinică pentru canagliflozin și respectiv metformin, la dozele de 300/2000 mg), efectele au fost mai pronunțate comparativ cu monoterapia cu metformin.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Hipromeloză
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

50 mg/850 mg:
Macrogol (3350)
Polivinil alcool
Talc
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fier (E172)
Oxid negru de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din PEÎD cu sistem de închidere securizat pentru copii, sigiliu și desicant.
Flaconul conține 20 sau 60 comprimate filmate.

Mărimi de ambalaj:

1 x 20 comprimate filmate

1 x 60 comprimate filmate

180 (3 x 60) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

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

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 Aprilie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vokanamet 50 mg/1000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține canagliflozin hemihidrat, echivalent cu canagliflozin 50 mg și clorhidrat de metformin 1000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Comprimatul filmat cu eliberare imediată are culoare bej, formă capsulară, lungime de 21 mm și este inscripționat cu “CM” pe una din părți și cu “551” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vokanamet este indicat la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2, ca terapie adjuvantă la dietă și exerciții fizice, pentru îmbunătățirea controlului glicemic:

- la pacienții la care nu se obține un control glicemic adecvat doar prin utilizarea dozei maxime tolerate de metformin
- la pacienții la care tratamentul cu metformin în doza maximă tolerată împreună cu alte medicamente care scad concentrația plasmatică de glucoză, inclusiv insulina, atunci când acestea nu asigură un control glicemic adecvat (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1 pentru date disponibile cu privire la diferite tratamente adjuvante)
- la pacienții care urmează deja un tratament combinat cu canagliflozin și metformin sub formă de comprimate separate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza de Vokanamet ca tratament pentru scăderea concentrației plasmaticice a glucozei trebuie personalizată în funcție de schema curentă de tratament al pacientului, eficacitate și tolerabilitate, utilizând doza zilnică recomandată de canagliflozin 100 mg sau 300 mg și fără a depăși doza zilnică recomandată de metformin administrat pe cale orală.

Pacienți la care nu se obține un control glicemic adecvat cu doza maximă tolerată de metformin

În cazul pacienților la care nu se obține un control adecvat cu metformin, doza inițială recomandată de Vokanamet trebuie să asigure o doză de canagliflozin de 50 mg de două ori pe zi plus doza de metformin care este deja utilizată sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată, deja administrată. Pentru pacienții care tolerează o doză de Vokanamet care conține 50 mg de canagliflozin

și care necesită un control glicemic mai strict, se poate utiliza Vokanamet care conține 150 mg de canagliflozin de două ori pe zi (vezi mai jos și pct. 4.4).

Pacienți care fac trecerea de la tratamentul cu comprimate separate de canagliflozin și metformin

În cazul pacienților care trec de la tratamentul cu comprimate separate de canagliflozin și metformin, Vokanamet trebuie inițiat la aceeași doză zilnică totală de canagliflozin și metformin care este deja utilizată sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată, deja administrată similară de metformin.

Trebuie avută în vedere titrarea dozei de canagliflozin (adăugată la doza optimă de metformin) înainte ca pacientul să fie trecut pe Vokanamet.

În cazul pacienților care tolerează o doză de Vokanamet care conține 50 mg de canagliflozin și care necesită un control glicemic mai strict, se poate avea în vedere creșterea dozei la Vokanamet care conține 150 mg canagliflozin.

Se recomandă precauție în cazul în care se crește doza de Vokanamet ce conține canagliflozin 50 mg la doza de canagliflozin 150 mg la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani, la pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută sau alți pacienți la care diureza indusă de canagliflozin după inițierea tratamentului reprezintă un risc (vezi pct. 4.4). La pacienții cu hipovolemie dovedită se recomandă corectarea acestei afecțiuni înainte de inițierea tratamentului cu canagliflozin (vezi pct. 4.4).

Atunci când Vokanamet este utilizat ca tratament adjuvant în asociere cu insulina sau secretagogi ai insulinei (de exemplu sulfoniluree) poate fi avută în vedere reducerea dozei de insulină sau a secretagogilor insulinei pentru reducerea riscului de hipoglicemie (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani)

Deoarece metformin este eliminat parțial pe cale renală, iar pacienții vârstnici sunt mai predispuși să aibă o funcție renală redusă, Vokanamet trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți. Este necesară evaluarea regulată a funcției renale pentru a preveni acidoza lactică asociată tratamentului cu metformin, în special la pacienții vârstnici. Trebuie avută în vedere și riscul de hipovolemie asociat tratamentului cu canagliflozin (vezi pct.4.3 și 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu o rată de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) între 60 ml/min/1,73 m² și < 90 ml/min/1,73 m² sau cu clearance al creatininei (ClCr) între 60 ml/min și < 90 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei.

Vokanamet nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (RFG_e < 60 ml/min/1,73 m² sau cu ClCr < 60 ml/min) datorită substanței active metformin (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Vokanamet nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică datorită substanței active metformin (vezi pct. 4.3 și 5.2). Nu există experiență clinică cu Vokanamet la pacienți cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Vokanamet la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

Vokanamet trebuie administrat pe cale orală, de două pe zi, în timpul mesei pentru a reduce reacțiile adverse gastrointestinale asociate cu metformin. Comprimatele trebuie înghițite întregi.

În cazul în care se omite o doză, pacientul trebuie să o ia imediat ce își amintește; cu toate acestea, dacă este aproape ora următoarei doze, pacientul trebuie să sară peste doza omisă și să ia doza următoare la ora obișnuită din program.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Cetoacidoză diabetică, precomă diabetică;
- Insuficiență renală moderată și severă (RFG_e < 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr < 60 ml/min), (vezi pct. 4.2 și 4.4);
- Afecțiuni acute care au potențialul de a afecta funcția renală, precum: deshidratare, infecție severă, șoc (vezi pct. 4.4);
- Afecțiuni acute sau cronice care pot provoca hipoxie tisulară, precum: insuficiență cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, șoc;
- Insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool, etilism (vezi pct. 4.2 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Vokanamet nu a fost studiat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și de aceea nu este recomandat pentru utilizare la acești pacienți.

Acidoză lactică

Acidoza lactică este o complicație metabolică rară, dar gravă (rată ridicată de mortalitate în absența tratamentului prompt) care poate apărea datorită acumulării de metformin. Cazurile raportate de acidoză lactică la pacienții tratați cu metformin au apărut în principal la pacienții diabetici cu insuficiență renală semnificativă. Incidența acidozei lactice poate fi și trebuie redusă și prin evaluarea altor factori de risc asociați, cum sunt diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit, consumul excesiv de alcool etilic, insuficiența hepatică și orice afecțiuni asociate hipoxiei.

Diagnostic

Riscul de acidoză lactică trebuie luat în considerare în caz de semne non-specifiche, cum sunt crampele musculare însoțite de tulburări digestive, precum dureri abdominale și astenie severă.

Aceasta poate fi urmată de dispnee acidotică, dureri abdominale, hipotermie și comă. Rezultatele analizelor de laborator diagnostice indică scăderea pH-ului sanguin, concentrații plasmatice de lactat peste 5 mmol/l, și creșterea deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat. Dacă se suspectează prezența acidozei metabolice, tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt și pacientul trebuie internat imediat (vezi pct. 4.9). Medicul trebuie să prevină pacientul asupra riscului și simptomelor acidozei lactice.

Funcția renală

Deoarece metformin este excretat pe cale renală și acumularea metformin poate precipita acidoza lactică, trebuie determinate RFG_e sau clearance-ul creatininei înainte de inițierea tratamentului și ulterior în mod regulat:

- cel puțin anual la pacienții cu funcție renală normală
- cel puțin între două-patru ori pe an la pacienții cu RFG_e (clearance-ul creatininei) la limita inferioară a valorilor normale și la pacienții vârstnici.

Scăderea funcției renale la pacienții vârstnici este frecventă și asimptomatică. Trebuie acordată o atenție specială în cazurile în care funcția renală se poate deteriora, de exemplu, la inițierea tratamentului antihipertensiv sau diuretic și la inițierea tratamentului cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Administrarea unei substanțe de contrast pe bază de iod

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast pe bază de iod în studiile radiologice poate conduce la insuficiență renală. Acest lucru poate determina acumulare de metformin care poate crește riscul acidozei lactice. Tratamentul cu Vokanamet trebuie întrerupt înainte sau la momentul testului și nu trebuie reluat decât după 48 de ore și numai după ce funcția renală a fost re-evaluată și s-a constatat că este în limite normale (vezi pct. 4.5).

Intervenții chirurgicale

Deoarece Vokanamet conține metformin, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 de ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă care presupune anestezie generală, rahianestezie sau anestezie peridurală. Tratamentul poate fi reluat după minimum 48 de ore de la intervenția chirurgicală sau după reluarea alimentației orale și numai în cazul în care s-a constatat că funcția renală este normală.

Utilizarea la pacienți cu risc de reacții adverse asociate hipovolemiei

Datorită mecanismului său de acțiune, canagliflozin, prin creșterea excreției de glucoză urinară (EGU) induce o diureză osmotică, ceea ce poate reduce volumul intravascular și poate scădea tensiunea arterială (vezi pct. 5.1). În studiile clinice controlate cu canagliflozin, creșterea reacțiilor adverse legate de hipovolemie (de exemplu, amețeli posturale, hipotensiune arterială ortostatică, sau hipotensiune arterială) s-au observat mai frecvent la doza de 300 mg canagliflozin și au apărut cel mai frecvent în primele trei luni de tratament (vezi pct. 4.8).

Se recomandă precauție la pacienții la care hipotensiunea arterială indusă de tratamentul cu canagliflozin poate reprezenta un risc, cum sunt cei cu boală cardiovasculară cunoscută, pacienții tratați cu medicamente antihipertensive cu antecedente de episoade de hipotensiune arterială, pacienții tratați cu diuretice sau vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani) (vezi pct. 4.2 și 4.8).

În general, din cauza hipovolemiei, s-a observat în medie o reducere minoră a RFGe în primele 6 săptămâni de la începerea tratamentului cu canagliflozin. La pacienții susceptibili de reduceri mai mari ale volumului intravascular, așa cum este descris mai sus, s-au observat uneori reduceri mai mari ale RFGe ($> 30\%$) care ulterior s-au ameliorat și rareori au necesitat întreruperea tratamentului cu canagliflozin (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze simptomele asociate hipovolemiei. Canagliflozin nu este recomandat la pacienții tratați cu diuretice de ansă (vezi pct. 4.5) sau care prezintă hipovolemie, cum este cea indusă de afecțiunea acută (cum sunt afecțiunile gastro-intestinale).

La pacienții care urmează tratament cu Vokanamet, în cazul unor afecțiuni intercurrente, care pot conduce la hipovolemie (cum sunt afecțiunile gastro-intestinale) se recomandă monitorizarea atentă a volumului de distribuție (de exemplu, examenul fizic, măsurători ale tensiunii arteriale, analize de laborator, inclusiv evaluări ale funcției renale) și a electroliților serici. Întreruperea temporară a tratamentului cu Vokanamet poate fi luată în considerare la pacienții care dezvoltă hipovolemie în timpul tratamentului cu Vokanamet până la corectarea afecțiunii. Dacă se întrerupe tratamentul, trebuie luată în considerare o monitorizare mai frecventă a glicemiei.

Cetoacidoza diabetică

În studiile clinice și după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri cu potențial letal, la pacienții tratați cu inhibitori SGLT2, inclusiv canagliflozin. În câteva cazuri, tabloul clinic a fost atipic, numai cu glicemie moderat crescută, sub 14 mmol/l (250 mg/dl). Nu se cunoaște dacă CAD este mai probabil să apară la administrarea de doze mai mari de canagliflozin.

Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie luat în considerare în cazul unor simptome nespecifice, cum sunt greață, vărsături, anorexie, dureri abdominale, sete excesivă, dificultăți de respirație, confuzie,

oboseală neobișnuită sau somnolență. Pacienții trebuie evaluați pentru cetoacidoză imediat dacă apar aceste simptome, indiferent de valorile glicemiei.

La pacienții la care CAD este suspectată sau diagnosticată, tratamentul cu canagliflozin trebuie întrerupt imediat.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care sunt spitalizați pentru proceduri chirurgicale majore sau afecțiuni grave medicale acute. În ambele cazuri, tratamentul cu canagliflozin poate fi reluat după ce starea pacientului s-a stabilizat.

Înainte de a iniția tratamentul cu Vokanamet, trebuie luați în considerare factorii predispozanți la cetoacidoză din antecedentele pacientului.

Pacienții care pot fi expuși unui risc mai mare de CAD includ pacienții cu rezervă redusă de celule beta funcționale (de exemplu, pacienții cu diabet de tip 2, cu valori scăzute ale peptidului C sau diabet autoimun latent la adulți (LADA) sau pacienți cu antecedente de pancreatită), pacienți cu afecțiuni care conduc la o dietă restrictivă sau la deshidratare severă, pacienții la care se reduc dozele de insulină și pacienții cu un necesar crescut de insulină din cauza unei boli medicale acute, unor intervenții chirurgicale sau abuzului de alcool etilic. Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizați cu precauție la acești pacienți.

Reluarea tratamentului cu inhibitori SGLT2 la pacienții care au dezvoltat anterior CAD în timpul tratamentului cu inhibitori SGLT2 nu este recomandată decât dacă un alt factor declanșator evident este identificat și rezolvat.

Siguranța și eficacitatea canagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 nu au fost stabilite prin urmare, canagliflozin nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 1. Date limitate din studiile clinice sugerează că CAD poate apărea frecvent atunci când pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sunt tratați cu inhibitori SGLT2.

Creșterea hematocritului

Creșterea hematocritului a fost observată în timpul tratamentului cu canagliflozin (vezi pct. 4.8); de aceea, prudența la pacienții ce prezintă un hematocrit deja crescut este justificată.

Vârstnici (vârsta \geq 65 de ani)

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc mai mare de hipovolemie, au o probabilitate mai mare de a fi tratați cu diuretice și să aibă insuficiență renală. La pacienții cu vârsta \geq 75 de ani, în contextul tratamentului cu canagliflozin, a fost raportată o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate hipovolemiei (de exemplu, amețeli posturale, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială). În plus, la acești pacienți au fost raportate scăderi mai mari ale RFGe (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Infecții micotice genitale

În concordanță cu mecanismul de inhibare a co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) și creșterea UGE, în studiile clinice cu canagliflozin au fost raportate candidoza vulvo-vaginală la femei și balanita sau balanopostita la bărbați (vezi pct. 4.8). Pacienții de sex masculin și feminin, cu antecedente de infecții micotice genitale au fost mai predispuși la dezvoltarea unei infecții. Balanita sau balanopostita au apărut în principal la pacienții de sex masculin fără circumcizie. În cazuri rare, a fost raportată fimoză și, în unele cazuri s-a realizat circumcizia. Majoritatea infecțiilor micotice genitale au fost tratate cu antifungice topice, fie prescrise de un cadru medical sau auto-tratate în timpul continuării tratamentului cu Vokanamet.

Insuficiență cardiacă

Experiența la pacienți cu clasa NYHA (*New York Heart Association*) III este limitată și nu există experiență în studiile clinice cu canagliflozin la pacienți cu clasa NYHA IV.

Analiza urinei în laborator

Datorită mecanismului de acțiune al canagliflozin, pacienții care urmează tratament cu Vokanamet vor avea rezultate pozitive pentru prezența glucozei în urină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile farmacocinetice dintre alte medicamente și Vokanamet; dar astfel de studii s-au efectuat cu fiecare dintre substanțele active (canagliflozin și metformin). Administrarea concomitentă de canagliflozin (300 mg o dată pe zi) și metformin (2000 mg o dată pe zi) nu a avut efecte clinice relevante asupra farmacocineticii canagliflozin sau a metformin.

CANAGLIFLOZIN

Interacțiuni farmacodinamice

Diuretice

Canagliflozin poate accentua efectul diureticelor și poate crește riscul de deshidratare și hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4).

Canagliflozina nu este recomandată pentru administrare la pacienții care utilizează diuretice de ansă.

Insulina și secretagogii insulinei

Insulina și secretagogii insulinei, de tipul sulfonilureelor, pot cauza hipoglicemiei. Prin urmare, atunci când sunt utilizate în asociere cu Vokanamet poate fi necesară o doză mai mică de insulină sau secretagog al insulinei pentru reducerea riscului de hipoglicemie (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele altor medicamente asupra canagliflozin

Metabolizarea canagliflozin se efectuează în principal pe calea glucuronoconjugării mediate de UDP glucuronil transferaza 1A9 (UGT1A9) și 2B4 (UGT2B4). Canagliflozin este transportat de glicoproteina P (P-gp) și proteina de rezistență în cancerul mamar (BCRP).

Inductorii enzimatici (precum sunătoarea [*Hypericum perforatum*], rifampicina, barbituricele, fenitoina, carbamazepina, ritonavir, efavirenz) pot conduce la reducerea expunerii la canagliflozin. În urma administrării concomitente de canagliflozin și rifampicină (inductor al unor diverși transportatori activi și enzime metabolizante) s-a observat o scădere de 51% și 28% a expunerii sistemice a canagliflozin (aria de sub curbă, ASC) și a concentrației plasmatice maxime (C_{max}). Aceste scăderi ale expunerii la canagliflozin pot reduce eficacitatea.

În cazul în care este necesară administrarea concomitentă a canagliflozin cu un inductor combinat al acestor enzime UGT și proteine de transport, se recomandă monitorizarea controlului glicemic pentru evaluarea răspunsului la canagliflozin. Dacă se impune administrarea concomitentă a unui inductor al acestor enzime UGT cu canagliflozin, se poate avea în vedere creșterea dozei la 150 mg de două ori pe zi dacă pacienții tolerează doza de canagliflozin 50 mg administrată de două ori pe zi și dacă necesită un control glicemic mai strict (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Administrarea de colestiramină are risc potențial să reducă expunerea la canagliflozin. Administrarea de canagliflozin trebuie să se efectueze cu minimum 1 oră înainte sau 4-6 ore după administrarea de chelatori de acizi biliari pentru a minimiza interferența posibilă cu absorbția acestora.

Studiile cu privire la interacțiune sugerează că metformin, hidroclorotiazida, contraceptivele orale (etinilestradiol și levonorgestrol), ciclosporina și/sau probenecid nu influențează farmacocinetica canagliflozin.

Efectele canagliflozin asupra altor medicamente

Digoxina

Administrarea asociată de canagliflozin 300 mg o dată pe zi timp de 7 zile și o doză unică de digoxină 0,5 mg urmată de o doză de 0,25 mg zilnic timp de 6 zile a condus la creșterea de 20% a ASC și la o creștere cu 36% a C_{max} de digoxină, cel mai probabil datorită unei inhibiții la nivelul P-gp. S-a observat inhibiția P-gp de către canagliflozin *in vitro*. Pacienții cărora li se administrează digoxină sau alte glicozide cardiace (de exemplu, digitoxina) trebuie monitorizați corespunzător.

Dabigatran

Efectul administrării concomitente a canagliflozin (un inhibitor slab al P-gp) asupra dabigatran etexilat (un substrat al P-gp) nu a fost studiat. Deoarece concentrațiile de dabigatran pot crește în prezența canagliflozin, este necesară monitorizare (analize pentru depistarea semnelor de sângerare sau anemie) în cazul administrării concomitente de dabigatran cu canagliflozin.

Simvastatină

Administrarea asociată de canagliflozin 300 mg o dată pe zi timp de 6 zile și o doză unică de simvastatină (substrat al CYP3A4) 40 mg a determinat o creștere de 12% a ASC și o creștere de 9% a C_{max} pentru simvastatină și o creștere de 18% a ASC și o creștere de 26% a C_{max} pentru simvastatină acidă. Creșterea expunerii la simvastatină și simvastatină acidă nu a fost considerată relevantă din punct de vedere clinic.

Inhibarea BCRP de către canagliflozin la nivel intestinal nu poate fi exclusă și, prin urmare, poate avea loc creșterea expunerii pentru medicamentele transportate de BCRP, de exemplu, anumite statine, precum rosuvastatina și unele medicamente anti-cancer.

În studiile cu privire la interacțiune, canagliflozin la starea de echilibru nu a avut niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii metformin, a contraceptivelor orale (etinilestradiol și levonorgestrol), glibenclamidei, paracetamolului, hidroclorotiazidei sau warfarinei.

Interferența cu medicamente/teste de laborator

Test 1,5-AG

Creșterile excreției de glucoză urinară asociate cu canagliflozin pot genera un nivel fals scăzut de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) și pot face ca măsurătorile 1,5-AG să nu fie sigure pentru evaluarea controlului glicemic. Prin urmare, analiza 1,5-AG nu trebuie utilizată pentru evaluarea controlului glicemic la pacienții sub tratament cu Vokanamet. Pentru detalii suplimentare, se recomandă să vă adresați producătorului specific al testului pentru 1,5-AG.

METFORMIN

Asocieri nerecomandate

Alcool etilic

Există un risc crescut de acidoză lactică în caz de intoxicație alcoolică acută (în special în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică) datorită substanței active metformin din Vokanamet (vezi pct. 4.4). Trebuie evitat consumul de alcool etilic și utilizarea de medicamente care conțin alcool etilic.

Substanțe de contrast pe bază de iod

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast pe bază de iod în studiile radiologice poate conduce la insuficiență renală, ceea ce poate determina acumularea de metformin și un risc de acidoză lactică. Prin urmare, tratamentul cu Vokanamet trebuie întrerupt înainte sau la momentul testului și nu

trebuie reluat decât după 48 de ore și numai după ce funcția renală a fost re-evaluată și s-a constatat că este în limite normale (vezi pct. 4.4).

Medicamente cationice

Medicamente cationice care se elimină prin secreție tubulară renală (de exemplu, cimetidina) pot interacționa cu metformin, concurând pentru sistemele comune de transport tubular renal. Un studiu efectuat la șapte voluntari sănătoși a demonstrat că cimetidina, administrată în doza de 400 mg de două ori pe zi, a crescut concentrația plasmatică de metformin (ASC cu 50% și C_{max} cu 81%). Prin urmare, atunci când sunt administrate concomitent medicamente cationice care se elimină prin secreție tubulară renală, trebuie luate în considerare monitorizarea atentă a controlului glicemic, ajustarea dozei în limitele de dozare recomandate și modificarea tratamentului antidiabetic (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Asocieri care necesită precauții la utilizare

Glucocorticoizii (administrați pe cale sistemică și locală), beta 2 agoniștii și diureticele au o activitate hiperglicemică intrinsecă. Pacientul trebuie informat și trebuie efectuată mai frecvent monitorizarea glucozei sanguine, mai ales la inițierea tratamentului cu astfel de medicamente. Dacă este necesar, trebuie ajustată doza de medicamente care scad glicemia pe parcursul tratamentului cu celălalt medicament și la întreruperea acestuia.

Datorită potențialului acestora de reducere a funcției renale, diureticele (mai ales diureticele de ansă) pot crește riscul de acidoză lactică asociată cu metformin.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date care să susțină utilizarea canagliflozin în monoterapie sau a Vokanamet la gravide. Studiile cu canagliflozin la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

O cantitate limitată de date privind utilizarea metformin la gravide nu indică creșterea riscului de malformații congenitale. Studiile la animale cu metformin nu indică efecte nocive asupra sarcinii, dezvoltării embrionare sau fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Vokanamet nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Tratamentul cu Vokanamet trebuie întrerupt în cazul în care sarcina este depistată.

Alăptarea

Nu s-au efectuat studii la animale care alăptează cu substanțele active combinate din Vokanamet. Nu se cunoaște dacă canagliflozin și/sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice provenite din studii la animale au indicat excreția canagliflozin/metaboliților în lapte, precum și efecte mediate farmacologic la puii și șobolanii tineri alăptați, expuși la canagliflozin (vezi pct. 5.3). Metformin se excretă în cantități mici în laptele matern uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născut/sugar. Vokanamet nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu a fost studiat efectul Vokanamet asupra fertilității la om. În studiile la animale nu s-au observat efecte ale canagliflozin sau ale metformin asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vokanamet nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie preveniți în legătură cu riscul de hipoglicemie

atunci când Vokanamet este utilizat ca terapie adjuvantă cu insulina sau un secretagog al insulinei, și cu privire la creșterea riscului de reacții adverse asociate hipovolemiei, precum amețelile posturale (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

4.8 Reacții adverse

CANAGLIFLOZIN

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța canagliflozin a fost evaluată la 10285 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, inclusiv la 5151 de pacienți tratați cu canagliflozin în asociere cu metformin. În plus, s-a efectuat un studiu dublu-orb, controlat placebo, de fază 2, cu durata de 18 săptămâni, cu administrarea dozei de două ori pe zi (canagliflozin 50 mg sau 150 mg ca tratament combinat cu metformin 500 mg) la 279 de pacienți din care 186 de pacienți au fost tratați cu canagliflozin ca tratament combinat cu metformin.

Evaluarea principală a siguranței și tolerabilității s-a efectuat într-o analiză cumulată (n=2313) a patru studii clinice controlate placebo cu durata de 26 de săptămâni (monoterapie și tratament combinat cu metformin, metformin și sulfoniluree, și metformin și pioglitazonă). Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în timpul tratamentului au fost hipoglicemia în asociere cu insulina sau sulfoniluree, candidoza vulvovaginală, infecții ale căilor urinare și poliurie sau polakiurie (de exemplu, frecvența urinară). Reacțiile adverse care au condus la întreruperea tratamentului cu canagliflozin la $\geq 0,5\%$ dintre toți pacienții tratați cu canagliflozin în aceste studii au fost candidoza vulvovaginală (0,7% dintre pacientele de sex feminin) și balanita sau balanopostita (0,5% dintre pacienții de sex masculin). S-au efectuat analize suplimentare privind siguranța (incluzând datele pe termen lung) folosind datele care provin din toate studiile cu canagliflozin (studiile controlate placebo și cu comparator activ) pentru a evalua reacțiile adverse raportate pentru identificarea reacțiilor adverse (vezi tabelul 1) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse din tabelul 1 se bazează pe analiza cumulată a celor patru studii clinice controlate placebo, cu durata de 26 de săptămâni (n=2313) descrise mai sus. Acest tabel include și reacțiile adverse raportate în cadrul utilizării canagliflozin de după punerea pe piață la nivel mondial. Reacțiile adverse enumerate în continuare sunt clasificate în funcție de frecvență și clasa de aparate, sisteme și organe (ASO). Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Lista tabelară a reacțiilor adverse (MedDRA) din studiile controlate placebo^a și din experiența de după punerea pe piață

<i>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</i> Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
foarte frecvente	Hipoglicemie în contextul utilizării în asociere cu insulină sau sulfoniluree
mai puțin frecvente	Deshidratare*
rare	Cetoacidoză diabetică**
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
mai puțin frecvente	Amețeli posturale*, sincopă*
<i>Tulburări vasculare</i>	
mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială*, hipotensiune arterială ortostatică*
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
frecvente	Constipație, sete ^b , greață

<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
mai puțin frecvente	Erupție cutanată tranzitorie ^c , urticarie
cu frecvență necunoscută	Angioedem ^d
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
mai puțin frecvente	Fracturi osoase ^e
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
frecvente	Poliurie sau polakiurie ^f , infecții ale căilor urinare (pielonefrita și urosepsisul au fost raportate după punerea pe piață)
mai puțin frecvente	Insuficiență renală (în special în contextul depleției volemice)
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	
foarte frecvente	Candidoză vulvovaginală ^{** g}
frecvente	Balanită sau balanopostită ^{** h}
<i>Investigații diagnostice</i>	
frecvente	Dislipidemie ⁱ , creșterea hematocritului ^{** j}
mai puțin frecvente	Creșterea creatininemiei ^{** k} , creșterea valorilor ureei sanguine ^{** m} , creșterea valorilor potasiului seric ^{** m} , Creșterea fosfatului seric ⁿ

* Asociate cu hipovolemia; vezi pct. 4.4.

** Vezi pct. 4.4.

^a Profilul datelor de siguranță care provin din studii pivotale individuale (inclusiv studii la pacienți cu insuficiență renală moderată; pacienți vârstnici [de ≥ 55 de ani la ≤ 80 de ani]; pacienți cu risc CV crescut) a fost în general în concordanță cu reacțiile adverse identificate în acest tabel.

^b Setea include termenii sete, xerostomie și polidipsie.

^c Erupția cutanată tranzitorie include termenii erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie generalizată, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculopapulară, erupție cutanată tranzitorie papulară, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, erupție cutanată tranzitorie pustulară și erupție cutanată tranzitorie veziculară.

^d Pe baza experienței de după punerea pe piață a canagliflozin pruriginoasă/pruriginoasă

^e Fracturile osoase au fost raportate la 0,7% și 0,6% pentru canagliflozin 100 mg și respectiv 300 mg, comparativ cu 0,3% pentru placebo. Pentru informații suplimentare consultați secțiunea de mai jos privind fracturile osoase.

^f Poliuria sau polakiuria include termenii poliurie, polakiurie, imperiozitate urinară, nicturie și creșterea volumului urinar.

^g Candidoza vulvovaginală include termenii candidoză vulvovaginală, infecție micotică vulvovaginală, vulvovaginită, infecție vaginală, vulvită și infecții fungice genitale.

^h Balanita sau balanopostita include termenii balanită, balanopostită, balanită candidozică și infecții fungice genitale.

ⁱ Creșterile medii procentuale față de inițierea pentru canagliflozin 100 mg și 300 mg comparativ placebo, au fost colesterol total 3,4% și 5,2% comparativ 0,9%; HDL-colesterol 9,4% și 10,3% comparativ 4,0%; LDL-colesterol 5,7% și 9,3% comparativ 1,3%; non-HDL-colesterol 2,2% și 4,4% comparativ 0,7%; trigliceride 2,4% și 0,0% comparativ 7,6%.

^j Variațiile medii față de inițiere ale hematocritului au fost de 2,4% și 2,5% pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg, comparativ cu 0,0% pentru placebo.

^k Variațiile procentuale medii față de inițiere ale creatininei au fost 2,8% și 4,0% pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg comparativ cu 1,5 % pentru placebo.

^l Variațiile procentuale medii față de inițiere ale azotului ureic sanguin au fost 17,1% și 18,0% pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg, comparativ cu 2,7% pentru placebo.

^m Variațiile procentuale medii față de inițiere ale potasiului seric au fost 0,5% și 1,0% pentru canagliflozin 100 mg, și, respectiv, 300 mg comparativ cu 0,6% pentru placebo.

ⁿ Variațiile procentuale medii față de inițiere ale fosfatului seric au fost 3,6% și 5,1% pentru canagliflozin 100 mg, și, respectiv, 300 mg comparativ cu 1,5% pentru placebo.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse asociate cu hipovolemia

În analiza cumulată a celor patru studii clinice controlate placebo, cu durata de 26 de săptămâni, incidența tuturor reacțiilor adverse asociate hipovolemiei (de exemplu, amețeli posturale, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială, deshidratare și sincopă) a fost de 1,2% pentru canagliflozin

100 mg administrat o dată pe zi, 1,3% pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, și 1,1% pentru placebo. În cele două studii clinice controlate activ, incidența în cazul tratamentului cu canagliflozin a fost similară celei observate cu medicamentele comparatoare.

În cadrul studiului cardiovascular dedicat, în care pacienții au fost în general mai vârstnici, cu o rată mai mare de complicații asociate diabetului, incidența reacțiilor adverse corelate cu hipovolemia a fost de 2,8% cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi, 4,6% cu canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi și 1,9% cu placebo.

Pentru a evalua factorii de risc pentru aceste reacții adverse, s-a efectuat o analiză cumulată de amploare (N = 9439) la pacienți din opt studii clinice controlate de fază 3 care au inclus cele două doze de canagliflozin. În această analiză cumulată, la pacienții tratați cu diuretice de ansă, pacienții cu RFG_e la inițierea tratamentului între 30 ml/min/1,73 m² și <60 ml/min/1,73 m², și pacienții cu vârstă ≥ 75 de ani incidența acestor reacții adverse a fost în general mai ridicată. Pentru pacienții tratați cu diuretice de ansă, incidența a fost de 3,2% pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și de 8,8% pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu 4,7% în grupul de control. Pentru pacienții cu o valoare inițială a RFG_e între 30 ml/min/1,73 m² și <60 ml/min/1,73 m², sau CICr între 30 ml/min și <60 ml/min incidența a fost de 4,8% pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și de 8,1% pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu 2,6% în grupul de control. La pacienții cu vârstă ≥ 75 de ani, incidența a fost de 4,9% pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și de 8,7% pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu 2,6% în grupul de control (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În cadrul studiului cardiovascular dedicat și în analiza cumulată de amploare, întreruperile datorate reacțiilor adverse asociate hipovolemiei și reacțiilor adverse grave asociate cu hipovolemiei nu au fost mai mari în cazul tratamentului cu canagliflozin.

Hipoglicemia în tratamentul combinat cu insulina sau secretagogi ai insulinei

Frecvența hipoglicemiei a fost scăzută (aproximativ 4%) în rândul grupurilor de tratament, inclusiv placebo, când tratamentul s-a administrat ca monoterapie sau ca terapie combinată cu metformin. Când canagliflozin s-a adăugat la tratamentul cu insulină, hipoglicemia a fost observată la 49,3%, 48,2% și 36,8% dintre pacienții tratați cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi, canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, și respectiv, placebo, iar hipoglicemia severă a apărut la 1,8%, 2,7%, și 2,5% dintre pacienții tratați cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi, canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, și respectiv, placebo. Când canagliflozin s-a adăugat la tratamentul cu sulfoniluree, hipoglicemia a fost observată la 4,1%, 12,5% și 5,8% dintre pacienții tratați cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi, canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi și respectiv placebo (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Infecții micotice genitale

Candidoza vulvovaginală (inclusiv vulvovaginita și infecțiile micotice și vulvovaginale) a fost raportată la 10,4% și 11,4% dintre pacientele tratate cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și respectiv canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu 3,2% la pacientele de sex feminin tratate cu placebo. Majoritatea rapoartelor de candidoză vulvovaginală au apărut în primele patru luni de tratament cu canagliflozin. Dintre pacientele de sex feminin care au urmat tratament cu canagliflozin, 2,3% au avut mai mult de o infecție. În total, 0,7% din toate pacientele de sex feminin au întrerupt tratamentul cu canagliflozin datorită candidozei vulvovaginale (vezi pct. 4.4).

Balanita candidozică sau balanopostita au fost raportate la 4,2% și 3,7% dintre pacienții de sex masculin tratați cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și respectiv canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, față de 0,6% la pacienții de sex masculin tratați cu placebo. Dintre pacienții de sex masculin care au urmat tratament cu canagliflozin, 0,9% au avut mai mult de o infecție. În total, 0,5% dintre pacienții de sex masculin au întrerupt tratamentul cu canagliflozin datorită balanitei candidozice sau balanopostitei. În cazuri rare a fost raportată fimoză și în câteva cazuri s-a efectuat circumcizie (vezi pct. 4.4).

Infecții ale tractului urinar

Infecții ale tractului urinar au fost mai frecvent raportate pentru canagliflozin 100 mg și 300 mg administrate o dată pe zi (5,9% față de 4,3%), comparativ cu 4,0% pentru placebo. Majoritatea infecțiilor au fost ușoare până la moderate, fără nicio creștere a incidenței reacțiilor adverse grave. Subiecții au răspuns la tratamentele standard, continuând în același timp tratamentul cu canagliflozin.

Fracturi osoase

În cadrul unui studiu cardiovascular efectuat la 4327 de pacienți cu risc cunoscut sau risc crescut de boli cardiovasculare, frecvența fracturilor osoase a fost de 1,6, 1,6, și respectiv 1,1 la 100 pacient-ani de expunere la canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, și respectiv placebo, cu un dezechilibru inițial al fracturilor care apare în decursul primelor 26 de săptămâni de tratament. În alte studii cu canagliflozin la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, în care au fost înrolați aproximativ 5800 de pacienți cu diabet, nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește riscul de fracturi comparativ cu grupul de control. După 104 de săptămâni de tratament, canagliflozin nu a afectat negativ densitatea minerală osoasă.

Grupe specifice de pacienți

Vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani)

Într-o analiză cumulată a opt studii controlate placebo și activ, profilul de siguranță al canagliflozin la pacienții vârstnici a fost, în general, în concordanță cu cel observat la pacienți mai tineri. Pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani au avut o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate hipovolemiei (cum sunt amețelile posturale, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială) cu o incidență de 4,9%, 8,7% și 2,6% pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi, canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi și respectiv grupul de control. Scăderi ale RFGe (-3,6% și -5,2%) au fost raportate pentru canagliflozin 100 mg și respectiv canagliflozin 300 mg, comparativ cu grupul de control (-3,0%) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Metformin

Tabelul 2 prezintă reacțiile adverse clasificate pe ASO și în funcție de categoria de frecvență raportate la pacienții care au utilizat metformin în monoterapie și care nu au fost observate la pacienții tratați cu canagliflozin. Categoriile de frecvență au la bază informațiile disponibile din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru metformin.

Tabelul 2: Frecvența reacțiilor adverse la metformin identificate în cadrul studiilor clinice și din datele disponibile după punerea pe piață

<i>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</i> Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
foarte rare	Acidoză lactică, deficit de vitamina B ₁₂ ^a
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
frecvente	Modificări ale gustului
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
foarte frecvente	Simptome gastro-intestinale ^b
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
foarte rare	Eritem, prurit, urticarie
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
foarte rare	Valori anormale ale testelor funcției hepatice, hepatită

^a Tratamentul pe termen lung cu metformin a fost asociat cu o scădere a absorbției de vitamina B₁₂, care în cazuri foarte rare poate conduce la deficit clinic semnificativ de vitamina B₁₂ (de exemplu anemie megaloblastică).

^b Simptome gastro-intestinale precum greață, vărsături, diaree, dureri abdominale și pierderea apetitului apar cel mai frecvent în timpul inițierii tratamentului și se rezolvă spontan în majoritatea cazurilor.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Canagliflozin

Doze unice de până la 1600 mg de canagliflozin la subiecți sănătoși și canagliflozin 300 mg de două ori pe zi timp de 12 săptămâni la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost în general bine tolerate.

Metformin

Hipoglicemia nu a apărut după administrarea dozelor de până la 85 g de clorhidrat de metformin; deși, în anumite cazuri a apărut acidoza lactică. Supradozajul cu doze ridicate de metformin sau riscuri concomitente pot conduce la acidoză lactică. Acidoza lactică reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital. Hemodializa este cea mai eficientă metodă de eliminare a lactatului și a metformin.

Tratament

În caz de supradozaj cu Vokanamet, se folosesc măsurile suportive obișnuite, de exemplu eliminarea materialului neabsorbit din tractul gastrointestinal, monitorizare clinică și instituirea măsurilor clinice în funcție de starea pacientului. Hemodializa este cea mai eficientă metodă de eliminare a lactatului și a metformin. În timpul unei ședințe de hemodializă cu durată de 4 ore a fost eliminată o cantitate neglijabilă de canagliflozin. Nu se preconizează ca canagliflozin să fie dializabil prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antidiabetice, terapie de asociere cu medicamente hipoglicemiante. Codul ATC: A10BD16

Mecanism de acțiune

Vokanamet combină două medicamente hipoglicemiante cu mecanisme de acțiune diferite și complementare pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacienți cu diabet zaharat de tip 2: canagliflozin, un inhibitor al co-transportorului SGLT2, și clorhidratul de metformin, un compus din clasa biguanidelor.

CANAGLIFLOZIN

Transportorul SGLT2 exprimat în tubulii renali proximali, este responsabil pentru aproape întreaga reabsorbție a glucozei filtrate din lumenul tubular. S-a demonstrat că pacienții cu diabet zaharat prezintă o reabsorbție crescută a glucozei renale care poate contribui în mod persistent la concentrații crescute de glucoză în sânge. Canagliflozin este un inhibitor activ al SGLT2 disponibil pe cale orală. Prin inhibarea SGLT2, canagliflozin reduce reabsorbția de glucoză filtrată și reduce pragul renal al glucozei (RT_G), și, astfel, crește UGE, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 scăzând concentrațiile plasmatiche crescute ale glucozei prin acest mecanism independent de insulină. Creșterea UGE prin inhibarea SGLT2 înseamnă de asemenea o diureză osmotică, cu efect diuretic care conduce la o scădere a tensiunii arteriale sistolice; creșterea UGE are ca rezultat o pierdere de calorii și, prin

urmare, o reducere a greutateii corporale, după cum a fost demonstrat în studiile la pacienți cu diabet zaharat de tip 2.

Acțiunea canagliflozin de creștere a UGE conducând la scăderea directă a glicemiei este independentă de insulină. În studiile clinice cu canagliflozin s-a observat îmbunătățirea evaluării modelului homeostatic pentru funcția celulelor beta (celulele beta HOMA) și îmbunătățirea secreției de insulină de către celulele beta ca răspuns la un test de provocare cu alimente mixte.

În studiile de fază 3, administrarea preprandială de canagliflozin 300 mg a asigurat o reducere mai mare a variațiilor glicemiei postprandiale decât s-a observat în cazul dozei de 100 mg administrată o dată pe zi. Acest efect la doza de 300 mg de canagliflozin se poate datora parțial inhibării locale a SGLT1 intestinal (transportator intestinal important de glucoză) corelat cu concentrații tranzitorii ridicate de canagliflozin în lumenul intestinal înainte de absorbția medicamentului (canagliflozin este un inhibitor al transportorului SGLT1 cu potență redusă). Studiile nu au aratat malabsorbție la glucoză în cazul administrării canagliflozin.

METFORMIN

Metformin este o biguanidă cu efecte antihiperglicemice, scăzând atât glicemia bazală cât și cea postprandială. Nu stimulează secreția de insulină și prin urmare nu determină hipoglicemie.

Metformin poate acționa prin trei mecanisme:

- prin diminuarea producției de glucoză hepatică, prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei
- la nivel muscular, prin creșterea sensibilității la insulină, îmbunătățirea captării și utilizării glucozei la nivel periferic
- și întârzierea absorbției de glucoză la nivel intestinal.

Metformin stimulează sinteza intracelulară de glicogen acționând asupra sintezei glicogenului. Metformin crește capacitatea de transport a transportorilor membranari ai glucozei GLUT-1 și GLUT-4.

La om, independent de acțiunea sa asupra glicemiei, metformin are efecte pozitive asupra metabolismului lipidic. Acest lucru a fost demonstrat la doze terapeutice în cadrul unor studii clinice controlate pe termen mediu sau lung: metformin reduce colesterolul total LDL-C, și nivelul de trigliceride.

Efecte farmacodinamice ale canagliflozin

După administrarea unor doze orale unice și multiple de canagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, au fost observate scăderi dependente de doză ale RT_G și creșteri ale UGE. De la o valoare de pornire a RT_G de aproximativ 13 mmol/l, supresia maximă a mediei RT_G la 24 de ore s-a observat cu doza de 300 mg pe zi, până la aproximativ 4 mmol/l - 5 mmol/l la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în studiile de fază 1, sugerând un nivel scăzut de risc pentru hipoglicemia indusă de tratament. Reducerile RT_G au condus la creșterea UGE la subiecții cu diabet zaharat de tip 2 tratați fie cu 100 mg sau 300 mg de canagliflozin administrat o dată pe zi, variind între 77 g/zi - 119 g/zi în toate studiile de fază 1; UGE observată semnifică o pierdere între 308 kcal /zi -476 kcal /zi. Reducerile RT_G și creșterea UGE au fost susținute pe o perioadă de dozare de 26 săptămâni la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. S-au înregistrat creșteri moderate (în general <400 ml -500 ml) ale volumului urinar zilnic care s-au atenuat pe parcursul mai multor zile de administrare. Excreția urinară de acid uric a fost crescută tranzitor ca urmare a administrării canagliflozin (a crescut cu 19% față de valoarea de la inițiere în ziua 1 și apoi s-a redus la 6% în ziua 2 și la 1% în ziua 13). Acest efect a fost însoțit de o reducere susținută a concentrației serice de acid uric de aproximativ 20%.

Eficacitate și siguranță clinică

Administrarea concomitentă de canagliflozin și metformin a fost studiată la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat cu metformin administrat în monoterapie sau combinat cu alte medicamente hipoglicemizante.

Nu s-au efectuat studii de eficacitate clinică cu Vokanamet; cu toate acestea, bioechivalența Vokanamet comparativ cu canagliflozin și metformin administrate concomitent sub formă de comprimate separate a fost demonstrată la subiecți sănătoși.

CANAGLIFLOZIN

Un număr total de 10285 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au participat la nouă studii clinice controlate, dublu-orb, cu privire la eficacitate și siguranță, desfășurate pentru a evalua efectele canagliflozin asupra controlului glicemic, inclusiv 5151 de pacienți tratați cu canagliflozin în asociere cu metformin. Distribuția rasială a pacienților tratați cu canagliflozin fost de 72% populație albă, 16% populație asiatică, 4% populație de culoare și 8% alte grupuri. 16% dintre pacienți au fost hispanici. Aproximativ 58% dintre pacienți au fost de sex masculin. Pacienții au avut o vârstă medie generală de 59,6 de ani (interval între 21 ani și 96 ani), cu 3082 de pacienți ≥ 65 de ani și 510 de pacienți ≥ 75 de ani. 58% dintre pacienți au avut indice de masă corporală (IMC) ≥ 30 kg/m².

Studiile controlate placebo

Canagliflozin a fost studiat ca tratament combinat cu metformin, tratament combinat cu o sulfoniluree, tratament combinat cu metformin și o sulfoniluree, tratament combinat cu metformin și pioglitazonă, și ca tratament adjuvant la tratamentul cu insulină și ca monoterapie (tabelul 3). În general, canagliflozin a generat rezultate semnificative din punct de vedere clinic și statistic ($p < 0,001$) comparativ cu placebo în ceea ce privește controlul glicemic, inclusiv hemoglobina glicozilată (HbA_{1c}), procentul de pacienți care au obținut HbA_{1c} $< 7\%$, modificarea față de valoarea inițială a glicemiei à jeun (GJ), și a glicemiei la două ore postprandial (PPG). În plus, s-au observat reduceri ale greutății corporale și ale tensiunii arteriale sistolice, comparativ cu placebo.

Tabelul 3: Rezultate privind eficacitatea din studiile clinice controlate placebo^a

Tratament combinat cu metformin (26 de săptămâni)			
	Canagliflozin + metformin		Placebo + metformin (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA_{1c} (%)			
Valoare inițială (media)	7,94	7,95	7,96
Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată)	-0,79	-0,94	-0,17
Diferență față de placebo (medie ajustată) (Î 95%)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Greutatea corporală			
Valoare inițială (medie) în kg	88,7	85,4	86,7
Modificarea % față de valoarea inițială (medie ajustată)	-3,7	-4,2	-1,2
Diferență față de placebo (medie ajustată) (Î 95%)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Tratament combinat cu metformin și sulfoniluree (26 de săptămâni)			
	Canagliflozin + metformin și sulfoniluree		Placebo + metformin și sulfoniluree (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (medie)	8,13	8,13	8,12

Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată)	-0,85	-1,06	-0,13
Diferență față de placebo (medie ajustată) (Î 95%)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (medie) în kg	93,5	93,5	90,8
Modificarea % față de valoarea inițială (medie ajustată)	-2,1	-2,6	-0,7
Diferență față de placebo (medie ajustată) (Î 95%)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Tratament adjuvant la tratamentul cu insulină^d (18 săptămâni)			
	Canagliflozin + insulină		Placebo + insulină (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (medie)	8,33	8,27	8,20
Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată)	-0,63	-0,72	0,01
Diferență față de placebo (medie ajustată) (Î 95%)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (medie) în kg	96,9	96,7	97,7
Modificarea % față de valoarea inițială (medie ajustată)	-1,8	-2,3	0,1
Diferență față de placebo (medie ajustată) (Î 97,5%)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Populația cu intenție de tratament utilizând ultima observație în studiu înainte de tratamentul de salvare glicemică.

^b p<0,001 comparativ cu placebo.

^c Nu este cazul.

^d Canagliflozin ca tratament adjuvant la tratamentul cu insulină (cu sau fără alte medicamente care scad glucoza).

Pe lângă studiile prezentate mai sus, rezultatele de eficacitate glicemică observate în cadrul unui sub-studiu cu durata de 18 săptămâni cu tratament combinat cu sulfoniluree și într-un studiu cu durata de 26 de săptămâni cu tratament combinat cu metformin și pioglitazonă au fost în general comparabile cu cele observate în alte studii.

Un studiu dedicat a demonstrat că administrarea concomitentă de canagliflozin 50 mg și 150 mg de două ori pe zi ca tratament combinat cu metformin a generat rezultate clinice și statistice semnificative comparativ cu placebo în ceea ce privește controlul glicemic, inclusiv HbA_{1c}, procentul de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%, modificarea față de valoarea inițială a GJ și reduceri ale greutății corporale, rezultate prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4: Rezultate privind eficacitatea din studiul clinic controlat placebo pentru evaluarea canagliflozin administrat de două ori pe zi^a

	Canagliflozin		Placebo (N=93)
	50 mg de două ori pe zi (N=93)	150 mg de două ori pe zi (N=93)	
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (medie)	7,63	7,53	7,66
Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată)	-0,45	-0,61	-0,01
Diferență față de placebo (medie ajustată) (Î 95%)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c

(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (medie) în kg	90,59	90,44	90,37
Modificarea % față de valoarea inițială (medie ajustată)	-2,8	-3,2	-0,6
Diferența față de placebo (medie ajustată) (Î 95%)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Populația cu intenție de tratament utilizând ultima observație în studiu.

^b p<0,001 comparativ cu placebo.

^c Nu este cazul.

^d p=0,013 comparativ cu placebo.

Studii controlate activ

Canagliflozin a fost evaluat în comparație cu glicemipiridă ca tratament combinat cu metformin și în comparație cu sitagliptin ca tratament combinat cu metformin și o sulfoniluree (tabelul 5).

Canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi ca tratament combinat cu metformin a condus la reduceri similare ale HbA_{1c} față de valoarea inițială iar doza de 300 mg a generat reduceri superioare (p<0,05) ale HbA_{1c} în comparație cu glicemipirida, demonstrând astfel non-inferioritatea. Un procent mai mic de pacienți tratați cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi (5,6%) și canagliflozin 300 mg (4,9%) au înregistrat cel puțin un episod/eveniment de hipoglicemie pe parcursul celor 52 de săptămâni de tratament comparativ cu grupul tratat cu glicemipiridă (34,2%). Într-un studiu în care canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi a fost comparat cu sitagliptin 100 mg ca tratament combinat cu metformin și o sulfoniluree, canagliflozin a demonstrat non-inferioritate (p<0,05) și o reducere superioară (p<0,05) a HbA_{1c} comparativ cu sitagliptin. Incidența episoadelor/evenimentelor de hipoglicemie cu canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi și sitagliptin 100 mg a fost de 40,7% și respectiv 43,2%. De asemenea, s-au observat îmbunătățiri semnificative ale greutății corporale și scăderi ale tensiunii arteriale sistolice în comparație atât cu glicemipirida cât și cu sitagliptin.

Tabelul 5: Rezultate privind eficacitatea din studiile clinice controlate activ^a

Comparativ cu glicemipirida ca tratament combinat cu metformin (52 de săptămâni)			
	Canagliflozin + metformin		Glicemipiridă (titrată) + metformin (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (medie)	7,78	7,79	7,83
Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată)	-0,82	-0,93	-0,81
Diferență față de glicemipiridă (medie ajustată) (Î 95%)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (medie) în kg	86,8	86,6	86,6
Modificarea % față de valoarea inițială (medie ajustată)	-4,2	-4,7	1,0
Diferență față de glicemipiridă (medie ajustată) (Î 95%)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Comparativ cu sitagliptin ca tratament combinat cu metformin și sulfoniluree (52 de săptămâni)			
	Canagliflozin 300 mg + metformin și sulfoniluree (N=377)		Sitagliptin 100 mg + metformin și sulfoniluree (N=378)
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (medie)	8,12		8,13

Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată)	-1,03	-0,66
Diferență față de sitagliptin (medie ajustată) (Î 95%)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Greutatea corporală		
Valoarea inițială (medie) în kg	87,6	89,6
Modificarea % față de valoarea inițială (medie ajustată)	-2,5	0,3
Diferență față de sitagliptin (medie ajustată) (Î 95%)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c

^a Populația cu intenție de tratament utilizând ultima observație în studiu înainte de terapia de salvare glicemică.

^b p<0,05.

^c Nu este cazul.

^d p<0,001.

Categorii speciale de pacienți

În două studii desfășurate la categorii speciale de pacienți (pacienți vârstnici și pacienți cu risc sau cu risc crescut de boli cardiovasculare), canagliflozin a fost adăugat la tratamentele antidiabetice stabile curente ale pacienților (dietă, monoterapie sau tratament combinat).

Pacienți vârstnici

Un număr total de 714 pacienți cu vârsta ≥ 55 de ani și ≤ 80 de ani (227 pacienți cu vârsta între 65 de ani și < 75 de ani și 46 pacienți cu vârsta între 75 de ani și < 80 de ani) care aveau un control glicemic inadecvat prin tratamentul antidiabetic la momentul respectiv (medicamente care scad concentrația plasmatică a glucozei și/sau dietă și exerciții fizice) au participat la un studiu dublu-orb, controlat placebo pe o perioadă de 26 de săptămâni. S-au observat modificări statistice semnificative ($p < 0,001$) față de valoarea inițială a HbA_{1c} și comparativ cu placebo de -0,57% și respectiv -0,70% pentru doza de 100 mg și respectiv 300 mg administrate o dată pe zi. (vezi pct. 4,2 și 4,8).

Glicemia în condiții de repaus alimentar

În patru studii controlate placebo, tratamentul cu canagliflozin ca monoterapie sau tratament combinat cu unul sau două medicamente care scad concentrația plasmatică a glucozei a avut ca rezultat modificări medii ale glicemiei în condiții de repaus alimentar față de valoarea inițială comparativ cu placebo între -1,2 mmol/l și -1,9 mmol/l pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și respectiv între -1,9 mmol/l și -2,4 mmol/l pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi. Aceste reduceri au fost susținute pe perioada tratamentului și aproape maxime după prima zi de tratament.

Glicemia postprandială

Utilizând un test de provocare cu alimente mixte, canagliflozin ca monoterapie sau ca terapie adjuvantă la unul sau două medicamente orale care scad concentrația plasmatică a glucozei a redus glicemia postprandială (GPP) față de valoarea inițială și comparativ cu placebo între -1,5 mmol/l și -2,7 mmol/l pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și respectiv între -2,1 mmol/l și -3,5 mmol/l pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, datorită reducerilor glicemiei preprandiale și reducerii variațiilor glicemiei postprandiale.

Greutatea corporală

Canagliflozin 100 mg și 300 mg administrat o dată pe zi ca monoterapie și ca tratament combinat cu una sau două molecule împreună cu metformin a avut ca rezultat reduceri procentuale a greutateii corporale, statistic semnificative ale procentajului greutateii corporale la 26 de săptămâni comparativ cu placebo. În două studii controlate activ, cu durata de 52 de săptămâni care au evaluat canagliflozin în comparație cu glicemipiridă și sitagliptin, reducerile medii procentuale a greutateii corporale, susținute și semnificative statistic pentru canagliflozin ca tratament combinat cu metformin au fost de -4,2% și -4,7% pentru canagliflozin 100 mg și respectiv 300 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu tratamentul combinat cu glicemipiridă și metformin (1,0%) și -2,5% pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi combinat cu metformin și o sulfoniluree comparativ cu sitagliptin combinat cu metformin și o sulfoniluree (0,3%).

La un subset de pacienți (N=208) din studiul controlat activ cu tratament combinat cu metformin la care s-au efectuat investigații de tip densitometrie prin absorbtometrie duală cu raze X (DXA) și tomografie computerizată abdominală (CT) pentru a evalua compoziția corporală s-a demonstrat că aproximativ două treimi din pierderea în greutate obținută cu canagliflozin s-a datorat pierderii masei adipoase inclusiv pierderilor similare de țesut adipos subcutanat visceral și abdominal. Două sute unsprezece (211) pacienți din studiul clinic desfășurat la pacienți vârstnici au participat la substudiul pentru evaluarea compoziției corporale folosind analiza DXA a compoziției corporale. Acesta a demonstrat că aproximativ două treimi din pierderea în greutate asociată cu canagliflozin s-a datorat pierderii de masă adipoasă comparativ cu placebo. Nu au existat modificări semnificative ale densității osoase în regiunea trabeculară și corticală.

Siguranta cardiovasculară

O meta-analiză pre-specificată, interimară s-a efectuat în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare majore adjuocate din studiile clinice de fază 2 și 3 la 9632 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, inclusiv 4327 de pacienți (44,9%) cu boli cardiovasculare sau care au avut un risc crescut de boli cardiovasculare care au participat la un studiu cardiovascular în curs de desfășurare. Rata de risc pentru criteriul compozit final principal (intervalul de timp până la evenimentul de tip deces cardiovascular, accident vascular cerebral non-fatal, infarct miocardic non-fatal și angină instabilă care necesită spitalizare) pentru canagliflozin (ambele doze cumulate) față de comparatori combinați activ și placebo a fost de 0,91 (ÎI 95%: 0,68; 1,22); prin urmare, nu au existat dovezi în privința creșterii riscului cardiovascular cu canagliflozin față de comparatori. Rata de risc a fost similară pentru canagliflozin în dozele de 100 mg și 300 mg, administrate o dată pe zi.

Tensiunea arterială

În cadrul unei analize a patru studii controlate placebo, cu durata de 26 de săptămâni (N=2313), tratamentul cu canagliflozin 100 mg și 300 mg administrat o dată pe zi a avut ca rezultat reduceri medii ale tensiunii arteriale sistolice de -3,9 mmHg și respectiv -5,3 mmHg, în comparație cu placebo (-0,1 mmHg) și un efect mai mic asupra tensiunii arteriale diastolice cu o modificare medie de -2,1 mmHg și -2,5 mmHg pentru canagliflozin 100 mg și respectiv 300 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu placebo (-0,3 mmHg). Nu a existat nicio modificare notabilă a ritmului cardiac.

Pacienți cu o valoare inițială a HbA_{1c} > 10% și ≤ 12%

Un substudiu la pacienți cu o valoare inițială a HbA_{1c} > 10% și ≤ 12% la care s-a administrat canagliflozin ca monoterapie a avut ca rezultat reduceri de -2,13% și -2,56% față de valoarea inițială a HbA_{1c} (neajustată față de placebo) pentru canagliflozin 100 mg și respectiv 300 mg administrat o dată pe zi.

METFORMIN

Studiul prospectiv randomizat (UKPDS) a stabilit beneficiul pe termen lung al controlului glicemic intensiv la pacienți cu diabet zaharat tip 2. Analiza rezultatelor la pacienții supraponderali tratați cu metformin după eșecul tratamentului doar prin dietă a indicat:

- o reducere semnificativă a riscului absolut de orice complicații asociate diabetului zaharat în grupul de tratament cu metformin (29,8 evenimente/1000 pacient-ani) *comparativ cu* tratamentul doar prin dietă (43,3 evenimente/1000 pacient-ani), $p=0,0023$, și *comparativ cu* grupurile combinate de monoterapie cu sulfoniluree și insulină (40,1 evenimente/1000 pacient-ani), $p=0,0034$
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate asociată diabetului: metformin 7,5 evenimente/1000 pacient-ani, tratament doar prin dietă 12,7 evenimente/1000 pacient-ani, $p=0,017$
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate globală: metformin 13,5 evenimente/1000 pacient-ani *comparativ cu* tratament doar prin dietă 20,6 evenimente/1000 pacient-ani, ($p=0,011$), și *comparativ cu* grupurile combinate de monoterapie cu sulfoniluree și insulină 18,9 evenimente/1000 pacient-ani ($p=0,021$)

- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformin 11 evenimente/1000 pacient-ani, tratament doar prin dietă 18 evenimente/1000 pacient-ani, (p=0,01).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu canagliflozin la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în diabet de zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

VOKANAMET

Studiile de bioechivalență la subiecți sănătoși au demonstrat că Vokanamet, comprimate combinate de 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg, și 150 mg/1000 mg este bioechivalent cu administrarea concomitentă a dozelor corespunzătoare de canagliflozin și metformin sub formă de comprimate separate.

Administrarea Vokanamet 150 mg/1000 mg împreună cu alimente nu a adus nicio modificare în ceea ce privește expunerea totală la canagliflozin. Nu a existat nicio modificare a ASC pentru metformin; cu toate acestea, media concentrației plasmatice maxime a metformin a scăzut cu 16% în contextul administrării împreună cu alimente. S-a observat prelungirea timpului până la obținerea concentrației plasmatice maxime pentru ambele componente (2 ore pentru canagliflozin și 1 oră pentru metformin) în cazul administrării împreună cu alimente. Este puțin probabil ca aceste modificări să aibă relevanță clinică. Deoarece se recomandă ca metformin să se administreze în timpul mesei pentru a reduce incidența reacțiilor adverse gastro-intestinale, se recomandă ca Vokanamet să se administreze în timpul mesei pentru a reduce intolerabilitatea gastro-intestinală asociată cu metformin.

CANAGLIFLOZIN

Farmacocinetica canagliflozin este în principal similară la subiecții sănătoși și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. După administrarea orală a unei doze unice de 100 mg și 300 mg la subiecți sănătoși, canagliflozin a fost absorbit rapid, concentrațiile plasmatice maxime (T_{max} mediană) atingându-se în decurs de 1- 2 ore după administrarea dozei. C_{max} și ASC plasmatic al canagliflozin au crescut proporțional cu doza de la 50 mg la 300 mg. Timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) (exprimat ca medie \pm deviația standard) a fost de $10,6 \pm 2,13$ ore și de $13,1 \pm 3,28$ ore pentru doza de 100 mg și respectiv doza de 300 mg. Starea de echilibru s-a atins după 4 - 5 zile de administrare o dată pe zi a unei doze de canagliflozin între 100 mg și 300 mg. Canagliflozin nu prezintă o farmacocinetică dependentă de timp, iar acumularea plasmatică a fost de până la 36% în urma unor doze multiple de 100 mg și 300 mg.

Absorbție

Biodisponibilitatea orală absolută medie a canagliflozin este de aproximativ 65%. Administrarea canagliflozin concomitent cu alimente cu conținut crescut de grăsimi nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii canagliflozin; prin urmare, canagliflozin se poate administra cu sau fără alimente. (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Volumul mediu la starea de echilibru (V_d) a canagliflozin în stare de echilibru în urma unei perfuzii intravenoase unice la subiecți sănătoși a fost de 119 litri, sugerând o distribuție extensivă în țesuturi. Canagliflozin se leagă în procent semnificativ de proteinele plasmatice (99%), în principal de albumină. Legarea de proteine este independentă de concentrațiile plasmatice ale canagliflozin. Legarea de proteinele plasmatice nu este modificată semnificativ la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Metabolizare

O-glucuronoconjugarea este principala cale de eliminare metabolică a canagliflozin, care este în principal glucuronidat de UGT1A9 și UGT2B4 la doi metaboliți O-glucuronid inactivi. La om, metabolizarea canagliflozin mediată de CYP3A4 (oxidativă) este minimă (aproximativ 7%).

În studiile *in vitro*, canagliflozin nu a avut efect inhibitor asupra citocromului P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, sau CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, și nici efect inductor asupra CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 la concentrații mai mari decât cele terapeutice. Nu s-a observat nici un efect clinic relevant asupra CYP3A4 *in vivo* (vezi pct. 4.5).

Eliminare

După administrarea unei doze orale unice de canagliflozin [¹⁴C] la subiecți sănătoși, un procent de 41,5%, 7,0% și 3,2% din doza radioactivă administrată a fost recuperat în fecale sub formă de canagliflozin, un metabolit hidroxilat și respectiv un metabolit O-glucuronoconjugat. Circuitul enterohepatic al canagliflozin a fost neglijabil.

Aproximativ 33% din doza radioactivă administrată a fost excretată în urină, în principal ca metaboliți ai O-glucuronidării (30,5%). Mai puțin de 1% din doză a fost excretată nemodificată în urină sub formă de canagliflozin. Clearance-ul renal al dozelor de canagliflozin de 100 mg și 300 mg a variat între 1,30 ml/min și 1,55 ml/min.

Canagliflozin este o substanță cu clearance scăzut, cu un clearance sistemic mediu de aproximativ 192 ml/min la subiecții sănătoși, în urma administrării intravenoase.

Categorii speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Un studiu deschis cu doză unică a evaluat farmacocinetica canagliflozin 200 mg la subiecți cu diverse grade de insuficiență renală (clasificate folosind ClCr pe baza ecuației Cockcroft-Gault) în comparație cu subiecți sănătoși. Studiul a inclus 8 subiecți cu funcție renală normală (ClCr ≥ 80 ml/min), 8 subiecți cu insuficiență renală ușoară (ClCr între 50 ml/min și <80 ml/min), 8 subiecți cu insuficiență renală moderată (ClCr între 30 ml/min și <50 ml/min) și 8 subiecți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) precum și 8 subiecți cu boală renală în stadiu terminal (BRST), tratați prin hemodializă.

C_{max} al canagliflozin a crescut moderat cu 13%, 29%, și 29% la subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și respectiv severă, dar nu și la subiecții hemodializați. Comparativ cu subiecții sănătoși, ASC plasmatic al canagliflozin a crescut cu aproximativ 17%, 63%, și 50% la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și respectiv severă, dar a fost similară la subiecții cu BRST și la subiecții sănătoși.

Canagliflozin a fost îndepărtat prin hemodializă în proporție neglijabilă.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, raportul mediei geometrice pentru C_{max} și ASC_∞ ale canagliflozin au fost de 107% și respectiv 110% la subiecții cu scor Child-Pugh clasa A (insuficiență hepatică ușoară) și 96% și respectiv 111%, la subiecții cu insuficiență hepatică (moderată) cu scor Child Pugh clasa B după administrarea unei doze unice de 300 mg de canagliflozin.

Acste diferențe nu sunt considerate a fi semnificative clinic.

Vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani)

Vârsta nu a avut niciun efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii canagliflozin pe baza unei analize farmacocinetice populaționale (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii pentru caracterizarea farmacocineticii canagliflozin la copii și adolescenți.

Alte categorii speciale de pacienți

Farmacogenetică

Atât UGT1A9 cât și UGT2B4 sunt supuse polimorfismului genetic. Într-o analiză cumulată a datelor clinice, creșteri ale ASC pentru canagliflozin de 26% au fost observate la subiecții cu alelele UGT1A9*1/*3 și, respectiv, 18% la alelele UGT2B4*2/*2. Nu se așteaptă ca aceste creșteri ale expunerii la canagliflozin să fie relevante clinic. Efectul caracterului homozigot (UGT1A9*3, frecvența < 0,1%) este probabil mai marcat, însă nu a fost investigat.

Sexul, rasa/etnia sau indicele de masă corporală nu au avut niciun efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii canagliflozin pe baza unei analize farmacocinetice populaționale.

METFORMIN

Absorbție

În urma administrării unei doze orale de clorhidrat de metformin comprimate, C_{max} este atinsă în aproximativ 2,5 ore (T_{max}). Biodisponibilitatea absolută a unui comprimat de 500 mg sau 850 mg clorhidrat de metformin este de aproximativ 50-60 % la subiecți sănătoși. După o doză orală, fracția neabsorbită recuperată în materiile fecale a fost între 20-30 %.

În urma administrării pe cale orală, absorbția metformin este saturabilă și incompletă. Se presupune că farmacocinetica absorbției metformin este neliniară.

La dozele și schemele de tratament recomandate pentru metformin, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 24-48 de ore și sunt în general sub 1 $\mu\text{g/ml}$. În studiile clinice controlate, C_{max} ale metformin nu au depășit 5 $\mu\text{g/ml}$, chiar și la doze maxime.

Alimentele scad gradul absorbției și întârzie ușor absorbția metformin. După administrarea orală a unui comprimat de 850 mg, s-au observat o concentrație plasmatică maximă mai mică cu 40 %, o reducere cu 25% a ASC și o prelungire cu 35 de minute a timpului până la atingerea concentrației plasmatice maxime. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestor observații.

Distribuție

Legarea la proteinele plasmatice este neglijabilă. Metformin se distribuie în eritrocite. Concentrația sanguină maximă este mai mică decât concentrația plasmatică maximă și se obține aproximativ în același timp. Eritrocitele reprezintă cel mai probabil, un al doilea compartiment de distribuție. V_d mediu variază între 63-276 litri.

Metabolizare

Metformin este excretat nemodificat în urină. Nu au fost identificați metaboliți la om.

Eliminare

Clearance-ul renal al metformin este > 400 ml/min, indicând că eliminarea clorhidratului de metformin se realizează prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După o doză orală, timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare aparent este de aproximativ 6,5 ore.

Când funcția renală este afectată, clearance-ul renal scade proporțional cu cel al creatininei și astfel timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit, determinând concentrații crescute de metformin în plasmă.

Copii și adolescenți

Studiu cu doză unică: După doze unice de clorhidrat de metformin 500 mg, pacienții copii și adolescenți au demonstrat un profil farmacocinetic similar cu cel observat la adulți sănătoși.

Studiu cu doze multiple: Datele sunt limitate la un singur studiu. După administrarea repetată a dozei de 500 mg de două ori pe zi timp de 7 zile la pacienți copii și adolescenți, valoarea cea mai mare a C_{max} și ASC_{0-t} s-au redus cu aproximativ 33 % și 40 %, respectiv față de adulți diabetici care au utilizat doze repetate de 500 mg de două ori pe zi timp de 14 zile. Deoarece doza este stabilită individual pe baza controlului glicemic, această constatare are o relevanță clinică limitată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Canagliflozin

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea.

Canagliflozin nu a arătat efecte asupra funcției de reproducere și dezvoltarea embrionară timpurie la expuneri la șobolan de până la de 19 ori mai mari decât expunerea la om, la doza maximă recomandată la om (DMRO).

Într-un studiu privind dezvoltarea embrio-fetală efectuat la șobolani, osificarea tardivă a metatarsienelor a fost observată pentru expuneri sistemice de 73 de ori și de 19 ori mai mari decât expunerea clinică asociată dozelor de 100 mg și de 300 mg. Nu se cunoaște dacă osificarea tardivă poate fi atribuită efectelor canagliflozin asupra homeostaziei calciului observate la șobolani adulți.

În cadrul unui studiu de evaluare a dezvoltării pre- și postnatale, canagliflozin administrat la femele de șobolani din ziua a-6-a de gestație până în ziua 20 de alăptare a condus la scăderea greutatei corporale a puilor de sex masculin și feminin, la doze toxice pentru mamă > 30 mg/kg/zi (expuneri $\geq 5,9$ ori față de expunerea umană la canagliflozin la doza maximă recomandată la om [DMRO]). Toxicitatea maternă s-a limitat la scăderea greutatei corporale.

Un studiu la șobolani tineri cărora li s-a administrat canagliflozin din ziua 1 până în ziua 90 post-natal nu a demonstrat sensibilitate crescută față de efectele observate la șobolani adulți. Cu toate acestea, dilatația pelvisului renal a fost observată cu un „No Observed Effect Level (Nivel fără efect observat)” (NOEL) la expuneri de 2,4 ori și 0,6 ori expunerile clinice la doza de 100 mg și respectiv 300 mg și nu a revenit complet în perioada de recuperare de aproximativ o lună. Modificările renale persistente la șobolanii tineri pot fi cel mai probabil atribuite capacității reduse a rinichiului în dezvoltare al șobolanului tânăr să gestioneze creșterea volumului de urină determinat de canagliflozin, deoarece maturizarea funcțională a rinichiului de șobolan continuă până la vârsta de 6 săptămâni.

Într-un studiu cu durata de 2 ani la doze de 10, 30 și 100 mg/kg, canagliflozin nu a crescut incidența tumorilor la șoareci masculi și femele. Cea mai mare doză de 100 mg/kg, reprezenta de până la 14 ori doza clinică de 300 mg, pe baza expunerii ASC. Canagliflozin a crescut incidența tumorilor testiculare cu celule Leydig la șobolanii masculi la toate dozele testate (10, 30 și 100 mg/kg); cea mai mică doză de 10 mg/kg, reprezenta de aproximativ 1,5 ori doza clinică de 300 mg, pe baza expunerii ASC. Dozele mai mari de canagliflozin (100 mg/kg) administrate la șobolani masculi și femele au crescut incidența feocromocitomului și a tumorilor renale tubulare. Pe baza expunerii ASC, nivelul la care NOEL de 30 mg/kg/zi pentru feocromocitom și tumori renale tubulare este de aproximativ 4,5 ori expunerea la doza clinică zilnică de 300 mg. Pe baza studiilor mecaniciste preclinice și clinice, tumorile celulelor Leydig, tumorile renale tubulare și feocromocitomul sunt considerate a fi specifice șobolanilor. Tumorile renale tubulare și feocromocitomul induse de canagliflozin la șobolani sunt aparent cauzate de malabsorbția carbohidraților ca o consecință a activității canagliflozin de inhibare a SGLT1 intestinal la șobolani, studiile clinice mecaniciste nu au demonstrat la om un sindrom de malabsorbție de carbohidrați la doze de canagliflozin de până la 2 ori doza clinică maximă recomandată. Tumorile celulelor Leydig sunt asociate cu o creștere a hormonului luteinizant (LH),

care este un mecanism cunoscut de formare a tumorilor celulelor Leydig la șobolani. Într-un studiu clinic cu durata de 12 săptămâni, LH nestimulat nu a crescut la pacienții de sex masculin tratați cu canagliflozin.

Metformin

Datele non-clinice nu indică niciun pericol special pentru om pe baza studiilor convenționale privind siguranța, farmacologia, toxicitatea în urma dozelor repetate, genotoxicitatea, potențialul carcinogen și fertilitatea.

Evaluarea riscului asupra mediului: nu se anticipează niciun impact asupra mediului ca urmare a utilizării clinice a oricăreia dintre substanțele active ale Vokanamet, canagliflozin sau metformin.

Canagliflozin/Metformin

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea embrio-fetală la șobolani, monoterapia cu metformin (300 mg/kg/zi) a avut ca rezultat osificare incompletă/inexistentă, în timp ce monoterapia cu canagliflozin (60 mg/kg/zi) nu a avut niciun efect. Atunci când s-a administrat canagliflozin/metformin la doza de 60/300 mg/kg/zi (nivel al expunerii de 11 și 13 ori mai mare decât expunerea clinică pentru canagliflozin și respectiv metformin, la dozele de 300/2000 mg), efectele au fost mai pronunțate comparativ cu monoterapia cu metformin.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Hipromeloză
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

50 mg/1000 mg:
Macrogol (3350)
Polivinil alcool
Talc
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din PEÎD cu sistem de închidere securizat pentru copii, sigiliu și desicant.
Flaconul conține 20 sau 60 comprimate filmate.

Mărimi de ambalaj:

1 x 20 comprimate filmate

1 x 60 comprimate filmate

180 (3 x 60) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

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

EU/1/14/918/006 (180 comprimate)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 Aprilie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vokanamet 150 mg/850 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține canagliflozin hemihidrat, echivalent cu canagliflozin 150 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Comprimatul filmat cu eliberare imediată are culoare galbenă, formă capsulară, lungime de 21 mm și este inscripționat cu “CM” pe una din părți și cu “418” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vokanamet este indicat la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2, ca terapie adjuvantă la dietă și exerciții fizice, pentru îmbunătățirea controlului glicemic:

- la pacienții la care nu se obține un control glicemic adecvat doar prin utilizarea dozei maxime tolerate de metformin
- la pacienții la care tratamentul cu metformin în doza maximă tolerată împreună cu alte medicamente care scad concentrația plasmatică de glucoză, inclusiv insulina, atunci când acestea nu asigură un control glicemic adecvat (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1 pentru date disponibile cu privire la diferite tratamente adjuvante)
- la pacienții care urmează deja un tratament combinat cu canagliflozin și metformin sub formă de comprimate separate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza de Vokanamet ca tratament pentru scăderea concentrației plasmatice a glucozei trebuie personalizată în funcție de schema curentă de tratament al pacientului, eficacitate și tolerabilitate, utilizând doza zilnică recomandată de canagliflozin 100 mg sau 300 mg și fără a depăși doza zilnică maximă recomandată de metformin administrat pe cale orală.

Pacienți la care nu se obține un control glicemic adecvat cu doza maximă tolerată de metformin

În cazul pacienților la care nu se obține un control adecvat cu metformin, doza inițială recomandată de Vokanamet trebuie să asigure o doză de canagliflozin de 50 mg de două ori pe zi plus doza de metformin care este deja utilizată sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată, deja administrată. Pentru pacienții care tolerează o doză de Vokanamet care conține 50 mg de canagliflozin și care

necesită un control glicemic mai strict, se poate utiliza Vokanamet care conține 150 mg de canagliflozin de două ori pe zi (vezi mai jos și pct. 4.4).

Pacienți care fac trecerea de la tratamentul cu comprimate separate de canagliflozin și metformin

În cazul pacienților care trec de la tratamentul cu comprimate separate de canagliflozin și metformin, Vokanamet trebuie inițiat la aceeași doză zilnică totală de canagliflozin și metformin care este deja utilizată sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată de metformin.

Trebuie avută în vedere titrarea dozei de canagliflozin (adăugată la doza optimă de metformin) înainte ca pacientul să fie trecut pe Vokanamet.

În cazul pacienților care tolerează o doză de Vokanamet care conține 50 mg de canagliflozin și care necesită un control glicemic mai strict, se poate avea în vedere creșterea dozei la Vokanamet care conține 150 mg canagliflozin.

Se recomandă precauție în cazul în care se crește doza de Vokanamet care conține canagliflozin 50 mg la doza de canagliflozin 150 mg la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani, la pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută sau alți pacienți la care diureza indusă de canagliflozin după inițierea tratamentului reprezintă un risc (vezi pct. 4.4). La pacienții cu hipovolemie dovedită se recomandă corectarea acestei afecțiuni înainte de inițierea tratamentului cu canagliflozin (vezi pct. 4.4).

Atunci când Vokanamet este utilizat ca tratament adjuvant în asociere cu insulina sau secretagogii insulinei (de exemplu sulfoniluree) poate fi avută în vedere reducerea dozei de insulină sau a secretagogilor insulinei pentru reducerea riscului de hipoglicemie (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani)

Deoarece metformin este eliminat parțial pe cale renală iar pacienții vârstnici sunt mai predispuși să aibă o funcție renală redusă, Vokanamet trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți. Este necesară evaluarea regulată a funcției renale pentru a preveni acidoza lactică asociată tratamentului cu metformin, în special la pacienții vârstnici. Trebuie avută în vedere și riscul de hipovolemie asociat tratamentului cu canagliflozin (vezi pct.4.3 și 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu o rată de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) între 60 ml/min/1,73 m² și < 90 ml/min/1,73 m² sau cu clearance al creatininei (ClCr) între 60 ml/min și < 90 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei.

Vokanamet nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (RFG_e < 60 ml/min/1,73 m² sau cu ClCr < 60 ml/min) datorită substanței active metformin (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Vokanamet nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică datorită substanței active metformin (vezi pct. 4.3 și 5.2). Nu există experiență clinică cu Vokanamet la pacienți cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Vokanamet la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

Vokanamet trebuie administrat pe cale orală, de două pe zi, în timpul mesei pentru a reduce reacțiile adverse gastrointestinale asociate cu metformin. Comprimatele trebuie înghițite întregi.

În cazul în care se omite o doză, pacientul trebuie să o ia imediat ce își amintește; cu toate acestea, dacă este aproape ora următoarei doze, pacientul trebuie să sară peste doza omisă și să ia doza următoare la ora obișnuită din program.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Cetoacidoză diabetică, precomă diabetică;
- Insuficiență renală moderată și severă (RFG_e < 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr < 60 ml/min), (vezi pct. 4.2 și 4.4);
- Afecțiuni acute care au potențialul de a afecta funcția renală, precum: deshidratare, infecție severă, șoc (vezi pct. 4.4);
- Afecțiuni acute sau cronice care pot provoca hipoxie tisulară, precum: insuficiență cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, șoc;
- Insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool, etilism (vezi pct. 4.2 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Vokanamet nu a fost studiat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și de aceea nu este recomandat pentru utilizare la acești pacienți.

Acidoză lactică

Acidoza lactică este o complicație metabolică rară, dar gravă (rată ridicată de mortalitate în absența tratamentului prompt) care poate apărea datorită acumulării de metformin. Cazurile raportate de acidoză lactică la pacienții tratați cu metformin au apărut în principal la pacienții diabetici cu insuficiență renală semnificativă. Incidența acidozei lactice poate fi și trebuie redusă și prin evaluarea altor factori de risc asociați, cum sunt diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit, consumul excesiv de alcool etilic, insuficiența hepatică și orice afecțiuni asociate hipoxiei.

Diagnostic

Riscul de acidoză lactică trebuie luat în considerare în caz de semne non-specifice, cum sunt crampele musculare însoțite de tulburări digestive, precum dureri abdominale și astenie severă.

Aceasta poate fi urmată de dispnee acidotică, dureri abdominale, hipotermie și comă. Rezultatele analizelor de laborator diagnostice indică scăderea pH-ului sanguin, concentrații plasmatice de lactat peste 5 mmol/l, și creșterea deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat. Dacă se suspectează prezența acidozei metabolice, tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt și pacientul trebuie internat imediat (vezi pct. 4.9). Medicul trebuie să prevină pacientul asupra riscului și simptomelor acidozei lactice.

Funcția renală

Deoarece metformin este excretat pe cale renală și acumularea metformin poate precipita acidoza lactică, trebuie determinate RFG_e sau clearance-ul creatininei înainte de inițierea tratamentului și ulterior în mod regulat:

- cel puțin anual la pacienții cu funcție renală normală
- cel puțin între două-patru ori pe an la pacienții cu RFG_e (clearance-ul creatininei) la limita inferioară a valorilor normale și la pacienții vârstnici.

Scăderea funcției renale la pacienții vârstnici este frecventă și asimptomatică. Trebuie acordată o atenție specială în cazurile în care funcția renală se poate deteriora, de exemplu, la inițierea tratamentului antihipertensiv sau diuretic și la inițierea tratamentului cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Administrarea unei substanțe de contrast pe bază de iod

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast pe bază de iod în studiile radiologice poate conduce la insuficiență renală. Acest lucru poate determina acumulare de metformin care poate crește riscul acidozei lactice. Tratamentul cu Vokanamet trebuie întrerupt înainte sau la momentul testului și nu trebuie reluat decât după 48 de ore și numai după ce funcția renală a fost re-evaluată și s-a constatat că este în limite normale (vezi pct. 4.5).

Intervenții chirurgicale

Deoarece Vokanamet conține metformin, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 de ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă care presupune anestezie generală, rahianestezie sau anestezie peridurală. Tratamentul poate fi reluat după minimum 48 de ore de la intervenția chirurgicală sau după reluarea alimentației orale și numai în cazul în care s-a constatat că funcția renală este normală.

Utilizarea la pacienți cu risc de reacții adverse asociate hipovolemiei

Datorită mecanismului său de acțiune, canagliflozin, prin creșterea excreției de glucoză urinară (EGU) induce o diureză osmotică, ceea ce poate reduce volumul intravascular și poate scădea tensiunea arterială (vezi pct. 5.1). În studiile clinice controlate cu canagliflozin, creșterea reacțiilor adverse legate de hipovolemie (de exemplu, amețeli posturale, hipotensiune arterială ortostatică, sau hipotensiune arterială) s-au observat mai frecvent la doza de 300 mg canagliflozin și au apărut cel mai frecvent în primele trei luni de tratament (vezi pct. 4.8).

Se recomandă precauție la pacienții la care hipotensiunea arterială indusă de tratamentul cu canagliflozin poate reprezenta un risc, cum sunt cei cu boală cardiovasculară cunoscută, pacienții tratați cu medicamente antihipertensive cu antecedente de episoade de hipotensiune arterială, pacienții tratați cu diuretice sau vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani) (vezi pct. 4.2 și 4.8).

În general, din cauza hipovolemiei, s-a observat în medie o reducere minoră a RFGe în primele 6 săptămâni de la începerea tratamentului cu canagliflozin. La pacienții susceptibili de reduceri mai mari ale volumului intravascular, așa cum este descris mai sus, s-au observat uneori reduceri mai mari ale RFGe ($> 30\%$) care ulterior s-au ameliorat și rareori au necesitat întreruperea tratamentului cu canagliflozin (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze simptomele asociate hipovolemiei. Canagliflozin nu este recomandat la pacienții tratați cu diuretice de ansă (vezi pct. 4.5) sau care prezintă hipovolemie, cum este cea indusă de afecțiunea acută (cum sunt afecțiunile gastro-intestinale).

La pacienții care urmează tratament cu Vokanamet, în cazul unor afecțiuni intercurrente, care pot conduce la hipovolemie (cum sunt afecțiunile gastro-intestinale) se recomandă monitorizarea atentă a volumului de distribuție (de exemplu, examenul fizic, măsurători ale tensiunii arteriale, analize de laborator, inclusiv evaluări ale funcției renale) și a electroliților serici. Întreruperea temporară a tratamentului cu Vokanamet poate fi luată în considerare la pacienții care dezvoltă hipovolemie în timpul tratamentului cu Vokanamet până la corectarea afecțiunii. Dacă se întrerupe tratamentul, trebuie luată în considerare o monitorizare mai frecventă a glicemiei.

Cetoacidoza diabetică

În studiile clinice și după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri cu potențial letal, la pacienții tratați cu inhibitori SGLT2, inclusiv canagliflozin. În câteva cazuri, tabloul clinic a fost atipic, numai cu glicemie moderat crescută, sub 14 mmol/l (250 mg/dl). Nu se cunoaște dacă CAD este mai probabil să apară la administrarea de doze mai mari de canagliflozin.

Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie luat în considerare în cazul unor simptome nespecifice, cum sunt greață, vărsături, anorexie, dureri abdominale, sete excesivă, dificultăți de respirație, confuzie,

oboseală neobișnuită sau somnolență. Pacienții trebuie evaluați pentru cetoacidoză imediat dacă apar aceste simptome, indiferent de valorile glicemiei.

La pacienții la care CAD este suspectată sau diagnosticată, tratamentul cu canagliflozin trebuie întrerupt imediat.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care sunt spitalizați pentru proceduri chirurgicale majore sau afecțiuni grave medicale acute. În ambele cazuri, tratamentul cu canagliflozin poate fi reluat după ce starea pacientului s-a stabilizat.

Înainte de a iniția tratamentul cu Vokanamet, trebuie luați în considerare factorii predispozanți la cetoacidoză din antecedentele pacientului.

Pacienții care pot fi expuși unui risc mai mare de CAD includ pacienții cu rezervă redusă de celule beta funcționale (de exemplu, pacienții cu diabet de tip 2, cu valori scăzute ale peptidului C sau diabet autoimun latent la adulți (LADA) sau pacienți cu antecedente de pancreatită), pacienți cu afecțiuni care conduc la o dietă restrictivă sau la deshidratare severă, pacienții la care se reduc dozele de insulină și pacienții cu un necesar crescut de insulină din cauza unei boli medicale acute, unor intervenții chirurgicale sau abuzului de alcool etilic. Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizați cu precauție la acești pacienți.

Reluarea tratamentului cu inhibitori SGLT2 la pacienții care au dezvoltat anterior CAD în timpul tratamentului cu inhibitori SGLT2 nu este recomandată decât dacă un alt factor declanșator evident este identificat și rezolvat.

Siguranța și eficacitatea canagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 nu au fost stabilite prin urmare, canagliflozin nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 1. Date limitate din studiile clinice sugerează că CAD poate apărea frecvent atunci când pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sunt tratați cu inhibitori SGLT2.

Creșterea hematocritului

Creșterea hematocritului a fost observată în timpul tratamentului cu canagliflozin (vezi pct. 4.8); de aceea, prudența la pacienții ce prezintă un hematocrit deja crescut este justificată.

Vârstnici (vârsta \geq 65 de ani)

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc mai mare de hipovolemie, au o probabilitate mai mare de a fi tratați cu diuretice și să aibă insuficiență renală. La pacienții cu vârsta \geq 75 de ani, în contextul tratamentului cu canagliflozin, a fost raportată o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate hipovolemiei (de exemplu, amețeli posturale, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială). În plus, la acești pacienți au fost raportate scăderi mai mari ale RFGe (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Infecții micotice genitale

În concordanță cu mecanismul de inhibare a co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) și creșterea UGE, în studiile clinice cu canagliflozin au fost raportate candidoza vulvo-vaginală la femei și balanita sau balanopostita la bărbați (vezi pct. 4.8). Pacienții de sex masculin și feminin, cu antecedente de infecții micotice genitale au fost mai predispuși la dezvoltarea unei infecții. Balanita sau balanopostita au apărut în principal la pacienții de sex masculin fără circumcizie. În cazuri rare, a fost raportată fimoză și, în unele cazuri s-a realizat circumcizia. Majoritatea infecțiilor micotice genitale au fost tratate cu antifungice topice, fie prescrise de un cadru medical sau auto-tratate în timpul continuării tratamentului cu Vokanamet.

Insuficiență cardiacă

Experiența la pacienți cu clasa NYHA (*New York Heart Association*) III este limitată și nu există experiență în studiile clinice cu canagliflozin la pacienți cu clasa NYHA IV.

Analiza urinei în laborator

Datorită mecanismului de acțiune al canagliflozin, pacienții care urmează tratament cu Vokanamet vor avea rezultate pozitive pentru prezența glucozei în urină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile farmacocinetice dintre alte medicamente și Vokanamet; dar astfel de studii s-au efectuat cu fiecare dintre substanțele active (canagliflozin și metformin). Administrarea concomitentă de canagliflozin (300 mg o dată pe zi) și metformin (2000 mg o dată pe zi) nu a avut efecte clinice relevante asupra farmacocineticii canagliflozin sau a metformin.

CANAGLIFLOZIN

Interacțiuni farmacodinamice

Diuretice

Canagliflozin poate accentua efectul diureticelor și poate crește riscul de deshidratare și hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4).

Canagliflozina nu este recomandată pentru administrare la pacienții care utilizează diuretice de ansă.

Insulina și secretagogii insulinei

Insulina și secretagogii insulinei, de tipul sulfonilureelor, pot cauza apariția hipoglicemiei. Prin urmare, atunci când sunt utilizate în asociere cu Vokanamet poate fi necesară o doză mai mică de insulină sau secretagog al insulinei pentru reducerea riscului de hipoglicemie (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele altor medicamente asupra canagliflozin

Metabolizarea canagliflozin se efectuează în principal pe calea glucuronoconjugării mediate de UDP glucuronil transferaza 1A9 (UGT1A9) și 2B4 (UGT2B4). Canagliflozin este transportat de glicoproteina P (P-gp) și proteina de rezistență în cancerul mamar (BCRP).

Inductorii enzimatici (precum sunătoarea [*Hypericum perforatum*], rifampicina, barbituricele, fenitoina, carbamazepina, ritonavir, efavirenz) pot conduce la reducerea expunerii la canagliflozin. În urma administrării concomitente de canagliflozin și rifampicină (inductor al unor diverși transportatori activi și enzime metabolizante) s-a observat o scădere de 51% și 28% a expunerii sistemice a canagliflozin (aria de sub curbă, ASC) și a concentrației plasmatice maxime (C_{max}). Aceste scăderi ale expunerii la canagliflozin pot reduce eficacitatea.

În cazul în care este necesară administrarea concomitentă a canagliflozin cu un inductor combinat al acestor enzime UGT și proteine de transport, se recomandă monitorizarea controlului glicemic pentru evaluarea răspunsului la canagliflozin. Dacă se impune administrarea concomitentă a unui inductor al acestor enzime UGT cu canagliflozin, se poate avea în vedere creșterea dozei la 150 mg de două ori pe zi dacă pacienții tolerează doza de canagliflozin 50 mg administrată de două ori pe zi și dacă necesită un control glicemic mai strict (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Administrarea de colestiramină are risc potențial să reducă expunerea la canagliflozin. Administrarea de canagliflozin trebuie să se efectueze cu minimum 1 oră înainte sau 4-6 ore după administrarea de chelatori de acizi biliari pentru a minimiza interferența posibilă cu absorbția acestora.

Studiile cu privire la interacțiune sugerează că metformin, hidroclorotiazida, contraceptivele orale (etinilestradiol și levonorgestrol), ciclosporina și/sau probenecid nu influențează farmacocinetica canagliflozin.

Efectele canagliflozin asupra altor medicamente

Digoxina

Administrarea asociată de canagliflozin 300 mg o dată pe zi timp de 7 zile și o doză unică de digoxină 0,5 mg urmată de o doză de 0,25 mg zilnic timp de 6 zile a condus la creștere de 20% a ASC și la o creștere cu 36% a C_{max} de digoxină, cel mai probabil datorită unei inhibiții la nivelul P-gp. S-a observat inhibiția P-gp de către canagliflozin *in vitro*. Pacienții cărora li se administrează digoxină sau alte glicozide cardiace (de exemplu, digitoxina) trebuie monitorizați corespunzător.

Dabigatran

Efectul administrării concomitente a canagliflozin (un inhibitor slab al P-gp) asupra dabigatran etexilat (un substrat al P-gp) nu a fost studiat. Deoarece concentrațiile de dabigatran pot crește în prezența canagliflozin, este necesară monitorizare (analize pentru depistarea semnelor de sângerare sau anemie) în cazul administrării concomitente de dabigatran cu canagliflozin.

Simvastatină

Administrarea asociată de canagliflozin 300 mg o dată pe zi timp de 6 zile și o doză unică de simvastatină (substrat al CYP3A4) 40 mg a determinat o creștere de 12% a ASC și o creștere de 9% a C_{max} pentru simvastatină și o creștere de 18% a ASC și o creștere de 26% a C_{max} pentru simvastatină acidă. Creșterea expunerii la simvastatină și simvastatină acidă nu a fost considerată relevantă din punct de vedere clinic.

Inhibarea BCRP de către canagliflozin la nivel intestinal nu poate fi exclusă și, prin urmare, poate avea loc creșterea expunerii pentru medicamentele transportate de BCRP, de exemplu, anumite statine, precum rosuvastatina și unele medicamente anti-cancer.

În studiile cu privire la interacțiune, canagliflozin la starea de echilibru nu a avut niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii metformin, a contraceptivelor orale (etinilestradiol și levonorgestrol), glibenclamidei, paracetamolului, hidroclorotiazidei sau warfarinei.

Interferența cu medicamente/teste de laborator

Test 1,5-AG

Creșterile excreției de glucoză urinară asociate cu canagliflozin pot genera un nivel fals scăzut de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) și pot face ca măsurătorile 1,5-AG să nu fie sigure pentru evaluarea controlului glicemic. Prin urmare, analiza 1,5-AG nu trebuie utilizată pentru evaluarea controlului glicemic la pacienții sub tratament cu Vokanamet. Pentru detalii suplimentare, se recomandă să vă adresați producătorului specific al testului pentru 1,5-AG.

METFORMIN

Asocieri nerecomandate

Alcool etilic

Există un risc crescut de acidoză lactică în caz de intoxicație alcoolică acută (în special în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică) datorită substanței active metformin din Vokanamet (vezi pct. 4.4). Trebuie evitat consumul de alcool etilic și utilizarea de medicamente care conțin alcool etilic.

Substanțe de contrast pe bază de iod

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast pe bază de iod în studiile radiologice poate conduce la insuficiență renală, ceea ce poate determina acumularea de metformin și un risc de acidoză lactică. Prin urmare, tratamentul cu Vokanamet trebuie întrerupt înainte sau la momentul testului și nu

trebuie reluat decât după 48 de ore și numai după ce funcția renală a fost re-evaluată și s-a constatat că este în limite normale (vezi pct. 4.4).

Medicamente cationice

Medicamente cationice care se elimină prin secreție tubulară renală (de exemplu, cimetidina) pot interacționa cu metformin, concurând pentru sistemele comune de transport tubular renal. Un studiu efectuat la șapte voluntari sănătoși a demonstrat că cimetidina, administrată în doza de 400 mg de două ori pe zi, a crescut concentrația plasmatică de metformin (ASC cu 50% și C_{max} cu 81%). Prin urmare, atunci când sunt administrate concomitent medicamente cationice care se elimină prin secreție tubulară renală, trebuie luate în considerare monitorizarea atentă a controlului glicemic, ajustarea dozei în limitele de dozare recomandate și modificarea tratamentului antidiabetic (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Asocieri care necesită precauții la utilizare

Glucocorticoizii (administrați pe cale sistemică și locală), beta 2 agoniștii și diureticele au o activitate hiperglicemică intrinsecă. Pacientul trebuie informat și trebuie efectuată mai frecvent monitorizarea glucozei sanguine, mai ales la inițierea tratamentului cu astfel de medicamente. Dacă este necesar, trebuie ajustată doza de medicamente care scad glicemia pe parcursul tratamentului cu celălalt medicament și la întreruperea acestuia.

Datorită potențialului acestora de reducere a funcției renale, diureticele (mai ales diureticele de ansă) pot crește riscul de acidoză lactică asociată cu metformin.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date care să susțină utilizarea canagliflozin în monoterapie sau a Vokanamet la gravide. Studiile cu canagliflozin la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

O cantitate limitată de date privind utilizarea metformin la gravide nu indică creșterea riscului de malformații congenitale. Studiile la animale cu metformin nu indică efecte nocive asupra sarcinii, dezvoltării embrionare sau fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Vokanamet nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Tratamentul cu Vokanamet trebuie întrerupt în cazul în care sarcina este depistată.

Alăptarea

Nu s-au efectuat studii la animale care alăptează cu substanțele active combinate din Vokanamet. Nu se cunoaște dacă canagliflozin și/sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice provenite din studii la animale au indicat excreția canagliflozin/metaboliților în lapte, precum și efecte mediate farmacologic la puii și șobolanii tineri alăptați, expuși la canagliflozin (vezi pct. 5.3). Metformin se excretă în cantități mici în laptele matern uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născut/sugar. Vokanamet nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu a fost studiat efectul Vokanamet asupra fertilității la om. În studiile la animale nu s-au observat efecte ale canagliflozin sau ale metformin asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vokanamet nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie preveniți în legătură cu riscul de

hipoglicemie atunci când Vokanamet este utilizat ca terapie adjuvantă cu insulina sau un secretagog al insulinei, și cu privire la creșterea riscului de reacții adverse asociate hipovolemiei, precum amețelile posturale (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

4.8 Reacții adverse

CANAGLIFLOZIN

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța canagliflozin a fost evaluată la 10285 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, inclusiv la 5151 de pacienți tratați cu canagliflozin în asociere cu metformin. În plus, s-a efectuat un studiu dublu-orb, controlat placebo, de fază 2, cu durata de 18 săptămâni, cu administrarea dozei de două ori pe zi (canagliflozin 50 mg sau 150 mg ca tratament combinat cu metformin 500 mg) la 279 de pacienți din care 186 de pacienți au fost tratați cu canagliflozin ca tratament combinat cu metformin.

Evaluarea principală a siguranței și tolerabilității s-a efectuat într-o analiză cumulată (n=2313) a patru studii clinice controlate placebo cu durata de 26 de săptămâni (monoterapie și tratament combinat cu metformin, metformin și o sulfoniluree, și metformin și pioglitazonă). Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în timpul tratamentului au fost hipoglicemia în asociere cu insulina sau o sulfoniluree, candidoza vulvovaginală, infecții ale căilor urinare și poliurie sau polakiurie (de exemplu, frecvența urinară). Reacțiile adverse care au condus la întreruperea tratamentului cu canagliflozin la $\geq 0,5\%$ dintre toți pacienții tratați cu canagliflozin în aceste studii au fost candidoza vulvovaginală (0,7% dintre pacientele de sex feminin) și balanita sau balanopostita (0,5% dintre pacienții de sex masculin). S-au efectuat analize suplimentare privind siguranța (incluzând datele pe termen lung) folosind datele care provin din toate studiile cu canagliflozin (studiile controlate placebo și cu comparator activ) pentru a evalua reacțiile adverse raportate pentru identificarea reacțiilor adverse (vezi tabelul 1) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse din tabelul 1 se bazează pe analiza cumulată a celor patru studii clinice controlate placebo, cu durata de 26 de săptămâni (n=2313) descrise mai sus. Acest tabel include și reacțiile adverse raportate în cadrul utilizării canagliflozin de după punerea pe piață la nivel mondial. Reacțiile adverse enumerate în continuare sunt clasificate în funcție de frecvență și clasa de aparate, sisteme și organe (ASO). Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Lista tabelară a reacțiilor adverse (MedDRA) din studiile controlate placebo^a și din experiența de după punerea pe piață

<i>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</i> Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
foarte frecvente	Hipoglicemie în contextul utilizării în asociere cu insulină sau o sulfoniluree
mai puțin frecvente	Deshidratare*
rare	Cetoacidoză diabetică**
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
mai puțin frecvente	Amețeli posturale*, sincopă*
<i>Tulburări vasculare</i>	
mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială*, hipotensiune arterială ortostatică*
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
frecvente	Constipație, sete ^b , greață

<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
mai puțin frecvente	Erupecție cutanată tranzitorie ^c , urticarie
cu frecvență necunoscută	Angioedem ^b
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
mai puțin frecvente	Fracturi osoase ^e
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
frecvente	Poliurie sau polakiurie ^f , infecții ale căilor urinare (pielonefrita și urosepsisul au fost raportate după punerea pe piață)
cu frecvență necunoscută	Insuficiență renală (în special în contextul depleției volumice)
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	
foarte frecvente	Candidoză vulvovaginală ^{** g}
frecvente	Balanită sau balanopostită ^{** h}
<i>Investigații diagnostice</i>	
frecvente	Dislipidemie ⁱ , creșterea hematocritului ^{** j}
mai puțin frecvente	Creșterea creatininemiei ^{** k} , creșterea valorilor ureei sanguine ^{** l} , creșterea valorilor potasiului seric ^{** m} , Creșterea fosfatului seric ⁿ

* Asociate cu hipovolemia; vezi pct. 4.4.

** Vezi pct. 4.4.

- ^a Profilul datelor de siguranță ce provin din studii pivot individuale (inclusiv studii la pacienți cu insuficiență renală moderată; pacienți vârstnici [de ≥ 55 de ani la ≤ 80 de ani]; pacienți cu risc CV crescut) a fost în general în concordanță cu reacțiile adverse identificate în acest tabel.
- ^b Setea include termenii sete, xerostomie și polidipsie.
- ^c Erupecția cutanată tranzitorie include termenii erupecție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupecție cutanată tranzitorie generalizată, erupecție cutanată tranzitorie maculară, erupecție cutanată tranzitorie maculopapulară, erupecție cutanată tranzitorie papulară, erupecție cutanată tranzitorie pruriginoasă, erupecție cutanată tranzitorie pustulară și erupecție cutanată tranzitorie veziculară.
- ^d Pe baza experienței de după punerea pe piață a canagliflozin pruriginoasă.
- ^e Fracturile osoase au fost raportate la 0,7% și 0,6% pentru canagliflozin 100 mg și respectiv 300 mg, comparativ cu 0,3% pentru placebo. Pentru informații suplimentare consultați secțiunea de mai jos privind fracturile osoase.
- ^f poliuria sau polakiuria include termenii poliurie, polakiurie, imperiozitate urinară, nicturie și creșterea volumului urinar.
- ^g Candidoza vulvovaginală include termenii candidoză vulvovaginală, infecție micotică vulvovaginală, vulvovaginită, infecție vaginală, vulvită și infecții fungice genitale.
- ^h Balanita sau balanopostita include termenii balanită, balanopostită, balanită candidozică și infecții fungice genitale.
- ⁱ Creșterile medii procentuale față de inițiere pentru canagliflozin 100 mg și 300 mg comparativ placebo, au fost colesterol total 3,4% și 5,2% comparativ 0,9%; HDL-colesterol 9,4% și 10,3% comparativ 4,0%; LDL-colesterol 5,7% și 9,3% comparativ 1,3%; non-HDL-colesterol 2,2% și 4,4% comparativ 0,7%; trigliceride 2,4% și 0,0% comparativ 7,6%.
- ^j Variațiile medii față de inițiere ale hematocritului au fost de 2,4% și 2,5% pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg, comparativ cu 0,0% pentru placebo.
- ^k Variațiile procentuale medii față de inițiere ale creatininei au fost 2,8% și 4,0% pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg comparativ cu 1,5 % pentru placebo.
- ^l Variațiile procentuale medii față de inițiere ale azotului ureic sanguin au fost 17,1% și 18,0% pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg, comparativ cu 2,7% pentru placebo.
- ^m Variațiile procentuale medii față de inițiere ale potasiului seric au fost 0,5% și 1,0% pentru canagliflozin 100 mg, și, respectiv, 300 mg comparativ cu 0,6% pentru placebo.
- ⁿ Variațiile procentuale medii față de inițiere ale fosfatului seric au fost 3,6% și 5,1% pentru canagliflozin 100 mg, și, respectiv, 300 mg comparativ cu 1,5% pentru placebo.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse asociate cu hipovolemia

În analiza cumulată a celor patru studii clinice controlate placebo, cu durata de 26 de săptămâni, incidența tuturor reacțiilor adverse asociate hipovolemiei (de exemplu, amețeli posturale, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială, deshidratare și sincopă) a fost de 1,2% pentru canagliflozin

100 mg administrat o dată pe zi, 1,3% pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, și 1,1% pentru placebo. În cele două studii clinice controlate activ, incidența în cazul tratamentului cu canagliflozin a fost similară celei observate cu medicamentele comparatoare.

În cadrul studiului cardiovascular dedicat, în care pacienții au fost în general mai vârstnici, cu o rată mai mare de complicații asociate diabetului, incidența reacțiilor adverse corelate cu hipovolemia a fost de 2,8% cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi, 4,6% cu canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi și 1,9% cu placebo.

Pentru a evalua factorii de risc pentru aceste reacții adverse, s-a efectuat o analiză cumulată de amploare (N = 9439) la pacienți din opt studii clinice controlate de fază 3 care au inclus cele două doze de canagliflozin. În această analiză cumulată, la pacienții tratați cu diuretice de ansă, pacienții cu RFG_e la inițierea tratamentului între 30 ml/min/1,73 m² și <60 ml/min/1,73 m², și pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani incidența acestor reacții adverse a fost în general mai ridicată. Pentru pacienții tratați cu diuretice de ansă, incidența a fost de 3,2% pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și de 8,8% pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu 4,7% în grupul de control. Pentru pacienții cu o valoare inițială RFG_e între 30 ml/min/1,73 m² și <60 ml/min/1,73 m², sau ClCr între 30 ml/min și <60 ml/min incidența a fost de 4,8% pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și de 8,1% pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu 2,6% în grupul de control. La pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani, incidența a fost de 4,9% pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și de 8,7% pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu 2,6% în grupul de control (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În cadrul studiului cardiovascular dedicat și în analiza cumulată de amploare, întreruperile datorate reacțiilor adverse asociate cu hipovolemiei și reacțiilor adverse grave asociate hipovolemiei nu au fost mai mari în cazul tratamentului cu canagliflozin.

Hipoglicemia în tratamentul combinat cu insulina sau secretagogi ai insulinei

Frecvența hipoglicemiei a fost scăzută (aproximativ 4%) în rândul grupurilor de tratament, inclusiv placebo, când tratamentul s-a administrat ca monoterapie sau ca tratament combinat cu metformin. Când canagliflozin s-a adăugat la tratamentul cu insulină, hipoglicemia a fost observată la 49,3%, 48,2% și 36,8% dintre pacienții tratați cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi, canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, și respectiv, placebo, iar hipoglicemia severă a apărut la 1,8%, 2,7%, și 2,5% dintre pacienții tratați cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi, canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, și respectiv, placebo. Când canagliflozin s-a adăugat la tratamentul cu sulfoniluree, hipoglicemia a fost observată la 4,1%, 12,5% și 5,8% dintre pacienții tratați cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi, canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi și respectiv placebo (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Infecții micotice genitale

Candidoza vulvovaginală (inclusiv vulvovaginita și infecțiile micotice și vulvovaginale) a fost raportată la 10,4% și 11,4% dintre pacientele tratate cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și respectiv canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu 3,2% la pacientele de sex feminin tratate cu placebo. Majoritatea rapoartelor de candidoză vulvovaginală au apărut în primele patru luni de tratament cu canagliflozin. Dintre pacientele de sex feminin care au urmat tratament cu canagliflozin, 2,3% au avut mai mult de o infecție. În total, 0,7% din toate pacientele de sex feminin au întrerupt tratamentul cu canagliflozin datorită candidozei vulvovaginale (vezi pct. 4.4).

Balanita candidozică sau balanopostita au fost raportate la 4,2% și 3,7% dintre pacienții de sex masculin tratați cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și respectiv canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, față de 0,6% la pacienții de sex masculin tratați cu placebo. Dintre pacienții de sex masculin care au urmat tratament cu canagliflozin, 0,9% au avut mai mult de o infecție. În total, 0,5% dintre pacienții de sex masculin au întrerupt tratamentul cu canagliflozin datorită balanitei candidozice sau balanopostitei. În cazuri rare a fost raportată fimoza și în câteva cazuri s-a efectuat circumcizie (vezi pct. 4.4).

Infecții ale tractului urinar

Infecții ale tractului urinar au fost mai frecvent raportate pentru canagliflozin 100 mg și 300 mg administrate o dată pe zi (5,9% față de 4,3%), comparativ cu 4,0% pentru placebo. Majoritatea infecțiilor au fost ușoare până la moderate, fără nicio creștere a incidenței reacțiilor adverse grave. Subiecții au răspuns la tratamentele standard, continuând în același timp tratamentul cu canagliflozin.

Fracturi osoase

În cadrul unui studiu cardiovascular efectuat la 4327 de pacienți cu risc cunoscut sau risc crescut de boli cardiovasculare, frecvența fracturilor osoase a fost de 1,6, 1,6, și respectiv 1,1 la 100 pacient-ani de expunere la canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, și respectiv placebo, cu un dezechilibru inițial al fracturilor care apare în decursul primelor 26 de săptămâni de tratament. În alte studii cu canagliflozin la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, în care au fost înrolați aproximativ 5800 de pacienți cu diabet, nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește riscul de fracturi comparativ cu grupul de control. După 104 de săptămâni de tratament, canagliflozin nu a afectat negativ densitatea minerală osoasă.

Grupe specifice de pacienți

Vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani)

Într-o analiză cumulată a opt studii controlate placebo și activ, profilul de siguranță al canagliflozin la pacienții vârstnici a fost, în general, în concordanță cu cel observat la pacienții mai tineri. Pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani au avut o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate hipovolemiei (cum sunt amețelile posturale, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială) cu o incidență de 4,9%, 8,7% și 2,6% pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi, canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi și respectiv grupul de control. Scăderi ale RFGe (-3,6% și -5,2%) au fost raportate pentru canagliflozin 100 mg și respectiv canagliflozin 300 mg, comparativ cu grupul de control (-3,0%) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Metformin

Tabelul 2 prezintă reacțiile adverse clasificate pe ASO și în funcție de categoria de frecvență raportate la pacienții care au utilizat metformin în monoterapie și care nu au fost observate la pacienții tratați cu canagliflozin. Categoriile de frecvență au la bază informațiile disponibile din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru metformin.

Tabelul 2: Frecvența reacțiilor adverse la metformin identificate în cadrul studiilor clinice și din datele disponibile după punerea pe piață

<i>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</i> Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
foarte rare	Acidoză lactică, deficit de vitamina B ₁₂ ^a
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
frecvente	Modificări ale gustului
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
foarte frecvente	Simptome gastro-intestinale ^b
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
foarte rare	Eritem, prurit, urticarie
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
foarte rare	Valori anormale ale testelor funcției hepatice, hepatită

^a Tratamentul pe termen lung cu metformin a fost asociat cu o scădere a absorbției de vitamina B₁₂, care în cazuri foarte rare poate conduce la deficit clinic semnificativ de vitamina B₁₂ (de exemplu anemie megaloblastică).

^b Simptome gastro-intestinale precum greață, vărsături, diaree, dureri abdominale și pierderea apetitului apar cel mai frecvent în timpul inițierii tratamentului și se rezolvă spontan în majoritatea cazurilor.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Canagliflozin

Doze unice de până la 1600 mg de canagliflozin la subiecți sănătoși și canagliflozin 300 mg de două ori pe zi timp de 12 săptămâni la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost în general bine tolerate.

Metformin

Hipoglicemia nu a apărut după administrarea dozelor de până la 85 g de clorhidrat de metformin; deși, în anumite cazuri a apărut acidoza lactică. Supradozajul cu doze ridicate de metformin sau riscuri concomitente pot conduce la acidoză lactică. Acidoza lactică reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital. Hemodializa este cea mai eficientă metodă de eliminare a lactatului și a metformin.

Tratament

În caz de supradozaj cu Vokanamet, se folosesc măsurile suportive obișnuite, de exemplu eliminarea materialului neabsorbit din tractul gastrointestinal, monitorizare clinică și instituirea măsurilor clinice în funcție de starea pacientului. Hemodializa este cea mai eficientă metodă de eliminare a lactatului și a metformin. În timpul unei ședințe de hemodializă cu durată de 4 ore a fost eliminată o cantitate neglijabilă de canagliflozin. Nu se preconizează ca canagliflozin să fie dializabil prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antidiabetice, terapie de asociere cu medicamente hipoglicemiante. Codul ATC: A10BD16

Mecanism de acțiune

Vokanamet combină două medicamente hipoglicemiante cu mecanisme de acțiune diferite și complementare pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacienți cu diabet zaharat de tip 2: canagliflozin, un inhibitor al co-transportorului SGLT2, și clorhidratul de metformin, un compus din clasa biguanidelor.

CANAGLIFLOZIN

Transportorul SGLT2 exprimat în tubulii renali proximali, este responsabil pentru aproape întreaga reabsorbție a glucozei filtrate din lumenul tubular. S-a demonstrat că pacienții cu diabet zaharat prezintă o reabsorbție crescută a glucozei renale care poate contribui în mod persistent la concentrații crescute de glucoză în sânge. Canagliflozin este un inhibitor activ al SGLT2 disponibil pe cale orală. Prin inhibarea SGLT2, canagliflozin reduce reabsorbția de glucoză filtrată și reduce pragul renal al glucozei (RT_G), și, astfel, crește UGE, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 scăzând concentrațiile plasmatiche crescute ale glucozei prin acest mecanism independent de insulină. Creșterea UGE prin inhibarea SGLT2 înseamnă de asemenea o diureză osmotică, cu efect diuretic care conduce la o scădere a tensiunii arteriale sistolice; creșterea UGE are ca rezultat o pierdere de calorii și, prin

urmare, o reducere a greutateii corporale, după cum a fost demonstrat în studiile la pacienți cu diabet zaharat de tip 2.

Acțiunea canagliflozin de creștere a UGE conducând la scăderea directă a glicemiei este independentă de insulină. În studiile clinice cu canagliflozin s-a observat îmbunătățirea evaluării modelului homeostatic pentru funcția celulelor beta (celulele beta HOMA) și îmbunătățirea secreției de insulină de către celulele beta ca răspuns la un test de provocare cu alimente mixte.

În studiile de fază 3, administrarea preprandială de canagliflozin 300 mg a asigurat o reducere mai mare a variațiilor glicemiei postprandiale decât s-a observat în cazul dozei de 100 mg administrată o dată pe zi. Acest efect la doza de 300 mg de canagliflozin se poate datora parțial inhibării locale a SGLT1 intestinal (transportator intestinal important de glucoză) corelat cu concentrații tranzitorii ridicate de canagliflozin în lumenul intestinal înainte de absorbția medicamentului (canagliflozin este un inhibitor al transportorului SGLT1 cu potență redusă). Studiile nu au arătat malabsorbție la glucoză în cazul administrării canagliflozin.

METFORMIN

Metformin este o biguanidă cu efecte antihiperglicemice, scăzând atât glicemia bazală cât și cea postprandială. Nu stimulează secreția de insulină și prin urmare nu determină hipoglicemie.

Metformin poate acționa prin trei mecanisme:

- prin diminuarea producției de glucoză hepatică, prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei
- la nivel muscular, prin creșterea sensibilității la insulină, îmbunătățirea captării și utilizării glucozei la nivel periferic
- și întârzierea absorbției de glucoză la nivel intestinal.

Metformin stimulează sinteza intracelulară de glicogen acționând asupra sintezei glicogenului. Metformin crește capacitatea de transport a transportorilor membranari ai glucozei GLUT-1 și GLUT-4.

La om, independent de acțiunea sa asupra glicemiei, metformin are efecte pozitive asupra metabolismului lipidic. Acest lucru a fost demonstrat la doze terapeutice în cadrul unor studii clinice controlate pe termen mediu sau lung: metformin reduce colesterolul total LDL-C, și nivelul de trigliceride.

Efecte farmacodinamice ale canagliflozin

După administrarea unor doze orale unice și multiple de canagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, au fost observate scăderi dependente de doză ale RT_G și creșteri ale UGE. De la o valoare de pornire a RT_G de aproximativ 13 mmol/l, supresia maximă a mediei RT_G la 24 de ore s-a observat cu doza de 300 mg pe zi, până la aproximativ 4 mmol/l - 5 mmol/l la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în studiile de fază 1, sugerând un nivel scăzut de risc pentru hipoglicemia indusă de tratament. Reducerile RT_G au condus la creșterea UGE la subiecții cu diabet zaharat de tip 2 tratați fie cu 100 mg sau 300 mg de canagliflozin administrat o dată pe zi, variind între 77 g/zi - 119 g/zi în toate studiile de fază 1; UGE observată semnifică o pierdere între 308 kcal /zi -476 kcal /zi. Reducerile RT_G și creșterea UGE au fost susținute pe o perioadă de dozare de 26 de săptămâni la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. S-au înregistrat creșteri moderate (în general <400 ml -500 ml) ale volumului urinar zilnic care s-au atenuat pe parcursul mai multor zile de administrare. Excreția urinară de acid uric a fost crescută tranzitor ca urmare a administrării canagliflozin (a crescut cu 19% față de valoarea de la inițiere în ziua 1 și apoi s-a redus la 6% în ziua 2 și la 1% în ziua 13). Acest efect a fost însoțit de o reducere susținută a concentrației serice de acid uric de aproximativ 20%.

Eficacitate și siguranță clinică

Administrarea concomitentă de canagliflozin și metformin a fost studiată la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat cu metformin administrat în monoterapie sau combinat cu alte medicamente hipoglicemizante.

Nu s-au efectuat studii de eficacitate clinică cu Vokanamet; cu toate acestea, bioechivalența Vokanamet comparativ cu canagliflozin și metformin administrate concomitent sub formă de comprimate separate a fost demonstrată la subiecți sănătoși.

CANAGLIFLOZIN

Un număr total de 10285 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au participat la nouă studii clinice controlate, dublu-orb, cu privire la eficacitate și siguranță, desfășurate pentru a evalua efectele canagliflozin asupra controlului glicemic, inclusiv 5151 pacienți tratați cu canagliflozin în asociere cu metformin. Distribuția rasială a pacienților tratați cu canagliflozin fost de 72% populație albă, 16% populație asiatică, 4% populație de culoare și 8% alte grupuri. 16% dintre pacienți au fost hispanici. Aproximativ 58% dintre pacienți au fost de sex masculin. Pacienții au avut o medie generală de 59,6 de ani (interval între 21 ani și 96 ani), cu 3082 de pacienți ≥ 65 de ani și 510 de pacienți ≥ 75 de ani. 58% dintre pacienți au avut un indice de masă corporală (IMC) ≥ 30 kg/m².

Studiile controlate placebo

Canagliflozin a fost studiat ca tratament combinat cu metformin, tratament combinat cu sulfoniluree, tratament combinat cu metformin și sulfoniluree, tratament combinat cu metformin și pioglitazonă, și ca tratament adjuvant la tratamentul cu insulină și ca monoterapie (tabelul 3). În general, canagliflozin a generat rezultate semnificative din punct de vedere clinic și statistic ($p < 0,001$) comparativ cu placebo în ceea ce privește controlul glicemic, inclusiv hemoglobina glicozilată (HbA_{1c}), procentul de pacienți care au obținut HbA_{1c} $< 7\%$, modificarea față de valoarea inițială a glicemiei à jeun (GJ), și a glicemiei la două ore postprandial (PPG). În plus, s-au observat reduceri ale greutății corporale și ale tensiunii arteriale sistolice, comparativ cu placebo.

Tabelul 3: Rezultate privind eficacitatea din studiile clinice controlate placebo^a

Tratament combinat cu metformin (26 de săptămâni)			
	Canagliflozin + metformin		Placebo + metformin (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA_{1c} (%)			
Valoare inițială (medie)	7,94	7,95	7,96
Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată)	-0,79	-0,94	-0,17
Diferență față de placebo (medie ajustată) (Î 95%)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Greutatea corporală			
Valoare inițială (medie) în kg	88,7	85,4	86,7
Modificarea % față de valoarea inițială (medie ajustată)	-3,7	-4,2	-1,2
Diferență față de placebo (medie ajustată) (Î 95%)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Tratament combinat cu metformin și sulfoniluree (26 de săptămâni)			
	Canagliflozin + metformin și sulfoniluree		Placebo + metformin și sulfoniluree (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (medie)	8,13	8,13	8,12

Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată)	-0,85	-1,06	-0,13
Diferență față de placebo (medie ajustată) (ÎI 95%)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (medie) în kg	93,5	93,5	90,8
Modificarea % față de valoarea inițială (medie ajustată)	-2,1	-2,6	-0,7
Diferență față de placebo (medie ajustată) (ÎI 95%)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Terapie adjuvantă la terapia cu insulină^d (18 săptămâni)			
	Canagliflozin + insulină		Placebo + insulină (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (medie)	8,33	8,27	8,20
Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată)	-0,63	-0,72	0,01
Diferență față de placebo (medie ajustată) (ÎI 95%)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (medie) în kg	96,9	96,7	97,7
Modificarea % față de valoarea inițială (medie ajustată)	-1,8	-2,3	0,1
Diferență față de placebo (medie ajustată) (ÎI 97,5%)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Populația cu intenție de tratament utilizând ultima observație în studiu înainte de tratamentul de salvare glicemică.

^b p<0,001 comparativ cu placebo.

^c Nu este cazul.

^d Canagliflozin ca tratament adjuvant la tratamentul cu insulină (cu sau fără alte medicamente care scad glucoza).

Pe lângă studiile prezentate mai sus, rezultatele de eficacitate glicemică observate în cadrul unui sub-studiu cu durata de 18 săptămâni cu tratament combinat cu sulfoniluree și într-un studiu cu durata de 26 de săptămâni cu tratament combinat cu metformin și pioglitazonă au fost în general comparabile cu cele observate în alte studii.

Un studiu dedicat a demonstrat că administrarea concomitentă de canagliflozin 50 mg și 150 mg de două ori pe zi ca tratament combinat împreună cu metformin a generat rezultate clinic și statistic semnificative comparativ cu placebo în ceea ce privește controlul glicemic, inclusiv HbA_{1c}, procentul de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%, modificarea față de valoarea inițială a GJ și reduceri ale greutății corporale, rezultate prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4: Rezultate privind eficacitatea din studiul clinic controlat placebo pentru evaluarea canagliflozin administrat de două ori pe zi^a

	Canagliflozin		Placebo (N=93)
	50 mg de două ori pe zi (N=93)	150 mg de două ori pe zi (N=93)	
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (medie)	7,63	7,53	7,66
Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată)	-0,45	-0,61	-0,01
Diferență față de placebo (medie ajustată) (ÎI 95%)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c

(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (medie) în kg	90,59	90,44	90,37
Modificarea % față de valoarea inițială (medie ajustată)	-2,8	-3,2	-0,6
Diferența față de placebo (medie ajustată) (Î 95%)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Populația cu intenție de tratament utilizând ultima observație în studiu.

^b p<0,001 comparativ cu placebo.

^c Nu este cazul.

^d p=0,013 comparativ cu placebo.

Studii controlate activ

Canagliflozin a fost evaluat în comparație cu glicemipiridă ca tratament combinat cu metformin și în comparație cu sitagliptin ca tratament combinat cu metformin și o sulfoniluree (tabelul 5).

Canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi ca tratament combinat cu metformin a condus la reduceri similare ale HbA_{1c} față de valoarea inițială iar doza de 300 mg a generat reduceri superioare (p<0,05) ale HbA_{1c} în comparație cu glicemipiridă, demonstrând astfel non-inferioritatea. Un procent mai mic de pacienți tratați cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi (5,6%) și canagliflozin 300 mg (4,9%) au înregistrat cel puțin un episod/eveniment de hipoglicemie pe parcursul celor 52 de săptămâni de tratament comparativ cu grupul tratat cu glicemipiridă (34,2%). Într-un studiu în care canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi a fost comparat cu sitagliptin 100 mg ca tratament combinat cu metformin și o sulfoniluree, canagliflozin a demonstrat non-inferioritate (p<0,05) și o reducere superioară (p<0,05) a HbA_{1c} comparativ cu sitagliptin. Incidența episoadelor/evenimentelor de hipoglicemie cu canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi și sitagliptin 100 mg a fost de 40,7% și respectiv 43,2%. De asemenea, s-au observat îmbunătățiri semnificative ale greutății corporale și scăderi ale tensiunii arteriale sistolice în comparație atât cu glicemipiridă cât și cu sitagliptin.

Tabelul 5: Rezultate privind eficacitatea din studiile clinice controlate activ^a

Comparativ cu glicemipiridă ca tratament combinat cu metformin (52 de săptămâni)			
	Canagliflozin + metformin		Glicemipiridă (titrată) + metformin (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (medie)	7,78	7,79	7,83
Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată)	-0,82	-0,93	-0,81
Diferență față de glicemipiridă (medie ajustată) (Î 95%)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (medie) în kg	86,8	86,6	86,6
Modificarea % față de valoarea inițială (medie ajustată)	-4,2	-4,7	1,0
Diferență față de glicemipiridă (medie ajustată) (Î 95%)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Comparativ cu sitagliptin ca tratament combinat cu metformin și sulfoniluree (52 de săptămâni)			
	Canagliflozin 300 mg + metformin și sulfoniluree (N=377)		Sitagliptin 100 mg + metformin și sulfoniluree (N=378)
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (medie)	8,12		8,13

Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată)	-1,03	-0,66
Diferență față de sitagliptin (medie ajustată) (Î 95%)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Greutatea corporală		
Valoarea inițială (medie) în kg	87,6	89,6
Modificarea % față de valoarea inițială (medie ajustată)	-2,5	0,3
Diferență față de sitagliptin (medie ajustată) (Î 95%)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c

^a Populația cu intenție de tratament utilizând ultima observație în studiu înainte de terapia de salvare glicemică.

^b p<0,05.

^c Nu este cazul.

^d p<0,001.

Categorii speciale de pacienți

În două studii desfășurate la categorii speciale de pacienți (pacienți vârstnici și pacienți cu risc sau cu risc crescut de boli cardiovasculare), canagliflozin a fost adăugat la tratamentele antidiabetice stabile curente ale pacienților (dietă, monoterapie sau tratament combinat).

Pacienți vârstnici

Un număr total de 714 pacienți cu vârsta ≥ 55 de ani și ≤ 80 de ani (227 pacienți cu vârsta între 65 de ani și < 75 de ani și 46 pacienți cu vârsta între 75 de ani și < 80 de ani) care aveau un control glicemic inadecvat prin tratamentul antidiabetic la momentul respectiv (medicamente care scad concentrația plasmatică a glucozei și/sau dietă și exerciții fizice) au participat la un studiu dublu-orb, controlat placebo pe o perioadă de 26 de săptămâni. S-au observat modificări statistice semnificative ($p < 0,001$) față de valoarea inițială a HbA_{1c} și comparativ cu placebo de -0,57% și respectiv -0,70% pentru doza de 100 mg și respectiv 300 mg administrate o dată pe zi. (vezi pct. 4,2 și 4,8).

Glicemia în condiții de repaus alimentar

În patru studii controlate placebo, tratamentul cu canagliflozin ca monoterapie sau tratament combinat cu unul sau două medicamente care scad concentrația plasmatică a glucozei a avut ca rezultat modificări medii ale glicemiei în condiții de repaus alimentar față de valoarea inițială comparativ cu placebo între -1,2 mmol/l și -1,9 mmol/l pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și respectiv între -1,9 mmol/l și -2,4 mmol/l pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi. Aceste reduceri au fost susținute pe perioada tratamentului și aproape maxime după prima zi de tratament.

Glicemia postprandială

Utilizând un test de provocare cu alimente mixte, canagliflozin ca monoterapie sau ca terapie adjuvantă la unul sau două medicamente orale care scad concentrația plasmatică a glucozei a redus glicemia postprandială (GPP) față de valoarea inițială și comparativ cu placebo între -1,5 mmol/l și -2,7 mmol/l pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și respectiv între -2,1 mmol/l și -3,5 mmol/l pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, datorită reducerilor glicemiei preprandiale și reducerii variațiilor glicemiei postprandiale.

Greutatea corporală

Canagliflozin 100 mg și 300 mg administrat o dată pe zi ca monoterapie și ca tratament combinat cu una sau două molecule împreună cu metformin a avut ca rezultat reduceri procentuale a greutateii corporale statistice semnificative la 26 de săptămâni comparativ cu placebo. În două studii controlate activ, cu durata de 52 de săptămâni care au evaluat canagliflozin în comparație cu glicemipiridă și sitagliptin, reducerile medii procentuale ale greutateii corporale, susținute și semnificative statistic pentru canagliflozin ca tratament combinat cu metformin au fost de -4,2% și -4,7% pentru canagliflozin 100 mg și respectiv 300 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu tratamentul combinat cu glicemipiridă și metformin (1,0%) și -2,5% pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi combinat cu metformin și o sulfoniluree comparativ cu sitagliptin combinat cu metformin și o sulfoniluree (0,3%).

La un subset de pacienți (N=208) din studiul controlat activ cu tratament combinat cu metformin la care s-au efectuat investigații de tip densitometrie prin absorbtometrie duală cu raze X (DXA) și tomografie computerizată abdominală (CT) pentru a evalua compoziția corporală s-a demonstrat că aproximativ două treimi din pierderea în greutate obținută cu canagliflozin s-a datorat pierderii masei adipoase inclusiv pierderilor similare de țesut adipos subcutanat visceral și abdominal. Două sute unsprezece (211) pacienți din studiul clinic desfășurat la pacienți vârstnici au participat la substudiul pentru evaluarea compoziției corporale folosind analiza DXA a compoziției corporale. Acesta a demonstrat că aproximativ două treimi din pierderea în greutate asociată cu canagliflozin s-a datorat pierderii de masă adipoasă comparativ cu placebo. Nu au existat modificări semnificative ale densității osoase în regiunea trabeculară și corticală.

Siguranta cardiovasculară

O meta-analiză pre-specificată, interimară s-a efectuat în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare majore adjuocate din studiile clinice de fază 2 și 3 la 9632 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, inclusiv 4327 de pacienți (44,9%) cu boli cardiovasculare sau care au avut un risc crescut de boli cardiovasculare care au participat la un studiu cardiovascular în curs de desfășurare. Rata de risc pentru criteriul compozit final principal (intervalul de timp până la evenimentul de tip deces cardiovascular, accident vascular cerebral non-fatal, infarct miocardic non-fatal și angină instabilă care necesită spitalizare) pentru canagliflozin (ambele doze cumulate) față de comparatori combinați activ și placebo a fost de 0,91 (ÎI 95%: 0,68; 1,22); prin urmare, nu au existat dovezi în privința creșterii riscului cardiovascular cu canagliflozin față de comparatori. Rata de risc a fost similară pentru canagliflozin în dozele de 100 mg și 300 mg, administrate o dată pe zi.

Tensiunea arterială

În cadrul unei analize a patru studii controlate placebo, cu durata de 26 de săptămâni (N=2313), tratamentul cu canagliflozin 100 mg și 300 mg administrat o dată pe zi a avut ca rezultat reduceri medii ale tensiunii arteriale sistolice de -3,9 mmHg și respectiv -5,3 mmHg, în comparație cu placebo (-0,1 mmHg) și un efect mai mic asupra tensiunii arteriale diastolice cu o modificare medie de -2,1 mmHg și -2,5 mmHg pentru canagliflozin 100 mg și respectiv 300 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu placebo (-0,3 mmHg). Nu a existat nicio modificare notabilă a ritmului cardiac.

Pacienți cu o valoare inițială a HbA_{1c} > 10% și ≤ 12%

Un substudiu la pacienți cu o valoare inițială a HbA_{1c} > 10% și ≤ 12% la care s-a administrat canagliflozin ca monoterapie a avut ca rezultat reduceri de -2,13% și -2,56% față de valoarea inițială a HbA_{1c} (neajustată față de placebo) pentru canagliflozin 100 mg și respectiv 300 mg administrat o dată pe zi.

METFORMIN

Studiul prospectiv randomizat (UKPDS) a stabilit beneficiul pe termen lung al controlului glicemic intensiv la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. Analiza rezultatelor la pacienții supraponderali tratați cu metformin după eșecul tratamentului doar prin dietă a indicat:

- o reducere semnificativă a riscului absolut de orice complicații asociate diabetului zaharat în grupul de tratament cu metformin (29,8 evenimente/1000 pacient-ani) *comparativ cu* tratamentul doar prin dietă (43,3 evenimente/1000 pacient-ani), p=0,0023, și *comparativ cu* grupurile combinate de monoterapie cu sulfoniluree și insulină (40,1 evenimente/1000 pacient-ani), p=0,0034
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate asociată diabetului: metformin 7,5 evenimente/1000 pacient-ani, tratament doar prin dietă 12,7 evenimente/1000 pacient-ani, p=0,017
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate globală: metformin 13,5 evenimente/1000 pacient-ani *comparativ cu* tratament doar prin dietă 20,6 evenimente/1000 pacient-ani, (p=0,011), și *comparativ cu* grupurile combinate de monoterapie cu sulfoniluree și insulină 18,9 evenimente/1000 pacient-ani (p=0,021)

- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformin 11 evenimente/1000 pacient-ani, tratament doar prin dietă 18 evenimente/1000 pacient-ani, (p=0,01).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu canagliflozin la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

VOKANAMET

Studiile de bioechivalență la subiecți sănătoși au demonstrat că Vokanamet, comprimate combinate de 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg, și 150 mg/1000 mg este bioechivalent cu administrarea concomitentă a dozelor corespunzătoare de canagliflozin și metformin sub formă de comprimate separate.

Administrarea Vokanamet 150 mg/1000 mg împreună cu alimente nu a adus nicio modificare în ceea ce privește expunerea totală la canagliflozin. Nu a existat nicio modificare a ASC pentru metformin; cu toate acestea, media concentrației plasmatice maxime a metformin a scăzut cu 16% în contextul administrării împreună cu alimente. S-a observat prelungirea timpului până la obținerea concentrației plasmatice maxime pentru ambele componente (2 ore pentru canagliflozin și 1 oră pentru metformin) în cazul administrării împreună cu alimente. Este puțin probabil ca aceste modificări să aibă relevanță clinică. Deoarece se recomandă ca metformin să se administreze în timpul mesei pentru a reduce incidența reacțiilor adverse gastro-intestinale, se recomandă ca Vokanamet să se administreze în timpul mesei pentru a reduce intolerabilitatea gastro-intestinală asociată cu metformin.

CANAGLIFLOZIN

Farmacocinetica canagliflozin este în principal similară la subiecții sănătoși și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. După administrarea orală a unei doze unice de 100 mg și 300 mg la subiecți sănătoși, canagliflozin a fost absorbit rapid, concentrațiile plasmatice maxime (T_{max} mediană) atingându-se în decurs de 1 -2 ore după administrarea dozei. C_{max} și ASC plasmatic al canagliflozin au crescut proporțional cu doza de la 50 mg la 300 mg. Timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) (exprimat ca medie \pm deviația standard) a fost de $10,6 \pm 2,13$ ore și de $13,1 \pm 3,28$ ore pentru doza de 100 mg și respectiv doza de 300 mg. Starea de echilibru s-a atins după 4 - 5 zile de administrare o dată pe zi a unei doze de canagliflozin între 100 mg și 300 mg. Canagliflozin nu prezintă o farmacocinetică dependentă de timp, iar acumularea plasmatică a fost de până la 36% în urma unor doze multiple de 100 mg și 300 mg.

Absorbție

Biodisponibilitatea orală absolută medie a canagliflozin este de aproximativ 65%. Administrarea canagliflozin concomitent cu alimente cu conținut crescut de grăsimi nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii canagliflozin; prin urmare, canagliflozin se poate administra cu sau fără alimente. (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Volumul mediu la starea de echilibru (V_d) a canagliflozin în stare de echilibru în urma unei perfuzii intravenoase unice la subiecți sănătoși a fost de 119 litri, sugerând o distribuție extensivă în țesuturi. Canagliflozin se leagă în procent semnificativ de proteinele plasmatice (99%), în principal de albumină. Legarea de proteine este independentă de concentrațiile plasmatice ale canagliflozin. Legarea de proteinele plasmatice nu este modificată semnificativ la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Metabolizare

O-glucuronoconjugarea este principala cale de eliminare metabolică a canagliflozin, care este în principal glucuronidat de UGT1A9 și UGT2B4 la doi metaboliți O-glucuronid inactivi. La om, metabolizarea canagliflozin mediată de CYP3A4 (oxidativă) este minimă (aproximativ 7%).

În studiile *in vitro*, canagliflozin nu a avut efect inhibitor asupra citocromului P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, sau CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, și nici efect inductor asupra CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 la concentrații mai mari decât cele terapeutice. Nu s-a observat nici un efect clinic relevant asupra CYP3A4 *in vivo* (vezi pct. 4.5).

Eliminare

După administrarea unei doze orale unice de canagliflozin [¹⁴C] la subiecți sănătoși, un procent de 41,5%, 7,0% și 3,2% din doza radioactivă administrată a fost recuperat în fecale sub formă de canagliflozin, un metabolit hidroxilat și respectiv un metabolit O-glucuronoconjugat. Circuitul enterohepatic al canagliflozin a fost neglijabil.

Aproximativ 33% din doza radioactivă administrată a fost excretată în urină, în principal ca metaboliți ai O-glucuronidării (30,5%). Mai puțin de 1% din doză a fost excretată nemodificată în urină sub formă de canagliflozin. Clearance-ul renal al dozelor de canagliflozin de 100 mg și 300 mg a variat între 1,30 ml/min și 1,55 ml/min.

Canagliflozin este o substanță cu clearance scăzut, cu un clearance sistemic mediu de aproximativ 192 ml/min la subiecții sănătoși, în urma administrării intravenoase.

Categorii speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Un studiu deschis cu doză unică a evaluat farmacocinetica canagliflozin 200 mg la subiecți cu diverse grade de insuficiență renală (clasificate folosind ClCr pe baza ecuației Cockcroft-Gault) în comparație cu subiecți sănătoși. Studiul a inclus 8 subiecți cu funcție renală normală (ClCr ≥ 80 ml/min), 8 subiecți cu insuficiență renală ușoară (ClCr între 50 ml/min și <80 ml/min), 8 subiecți cu insuficiență renală moderată (ClCr între 30 ml/min și <50 ml/min) și 8 subiecți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) precum și 8 subiecți cu boală renală în stadiu terminal (BRST), tratați prin hemodializă.

C_{max} al canagliflozin a crescut moderat cu 13%, 29%, și 29% la subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și respectiv severă, dar nu și la subiecții hemodializați. Comparativ cu subiecții sănătoși, ASC plasmatic al canagliflozin a crescut cu aproximativ 17%, 63%, și 50% la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și respectiv severă, dar a fost similară la subiecții cu BRST și la subiecții sănătoși.

Canagliflozin a fost îndepărtat prin hemodializă în proporție neglijabilă.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, raportul mediei geometrice pentru C_{max} și ASC_∞ ale canagliflozin au fost de 107% și respectiv 110% la subiecții cu scor Child-Pugh clasa A (insuficiență hepatică ușoară) și 96% și respectiv 111%, la subiecții insuficiență hepatică (moderată) cu scor Child Pugh clasa B după administrarea unei doze unice de 300 mg de canagliflozin.

Aceste diferențe nu sunt considerate a fi semnificative clinic.

Vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani)

Vârsta nu a avut niciun efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii canagliflozin pe baza unei analize farmacocinetice populaționale (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii pentru caracterizarea farmacocineticii canagliflozin la copii și adolescenți.

Alte categorii speciale de pacienți

Farmacogenetică

Atât UGT1A9 cât și UGT2B4 sunt supuse polimorfismului genetic. Într-o analiză cumulată a datelor clinice, creșteri ale ASC pentru canagliflozin de 26% au fost observate la subiecții cu alelele UGT1A9*1/*3 și, respectiv, 18% la alelele UGT2B4*2/*2. Nu se așteaptă ca aceste creșteri ale expunerii la canagliflozin să fie relevante clinic. Efectul caracterului homozigot (UGT1A9*3, frecvența < 0,1%) este probabil mai marcat, însă nu a fost investigat.

Sexul, rasa/etnia sau indicele de masă corporală nu au avut niciun efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii canagliflozin pe baza unei analize farmacocinetice populaționale.

METFORMIN

Absorbție

În urma administrării unei doze orale de clorhidrat de metformin comprimate, C_{max} este atinsă în aproximativ 2,5 ore (T_{max}). Biodisponibilitatea absolută a unui comprimat de 500 mg sau 850 mg clorhidrat de metformin este de aproximativ 50-60 % la subiecți sănătoși. După o doză orală, fracția neabsorbită recuperată în materiile fecale a fost între 20-30 %.

În urma administrării pe cale orală, absorbția metformin este saturabilă și incompletă. Se presupune că farmacocinetica absorbției metformin este neliniară.

La dozele și schemele de tratament recomandate pentru metformin, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 24-48 de ore și sunt în general sub 1 $\mu\text{g/ml}$. În studiile clinice controlate, C_{max} ale metformin nu au depășit 5 $\mu\text{g/ml}$, chiar și la doze maxime.

Alimentele scad gradul absorbției și întârzie ușor absorbția metformin. După administrarea orală a unui comprimat de 850 mg, s-au observat o concentrație plasmatică maximă mai mică cu 40 %, o reducere cu 25% a ASC și o prelungire cu 35 de minute a timpului până la atingerea concentrației plasmatice maxime. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestor observații.

Distribuție

Legarea la proteinele plasmatice este neglijabilă. Metformin se distribuie în eritrocite. Concentrația sanguină maximă este mai mică decât concentrația plasmatică maximă și se obține aproximativ în același timp. Eritrocitele reprezintă cel mai probabil, un al doilea compartiment de distribuție. V_d mediu variază între 63-276 litri.

Metabolizare

Metformin este excretat nemodificat în urină. Nu au fost identificați metaboliți la om.

Eliminare

Clearance-ul renal al metformin este > 400 ml/min, indicând că eliminarea clorhidratului de metformin se realizează prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După o doză orală, timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare aparent este de aproximativ 6,5 ore.

Când funcția renală este afectată, clearance-ul renal scade proporțional cu cel al creatininei și astfel timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit, determinând concentrații crescute de metformin în plasmă.

Copii și adolescenți

Studiu cu doză unică: După doze unice de clorhidrat de metformin 500 mg, pacienții copii și adolescenți au demonstrat un profil farmacocinetic similar cu cel observat la adulți sănătoși.

Studiu cu doze multiple: Datele sunt limitate la un singur studiu. După administrarea repetată a dozei de 500 mg de două ori pe zi timp de 7 zile la pacienți copii și adolescenți, valoarea cea mai mare a C_{max} și ASC_{0-t} s-au redus cu aproximativ 33 % și 40 %, respectiv față de adulți diabetici care au utilizat doze repetate de 500 mg de două ori pe zi timp de 14 zile. Deoarece doza este stabilită individual pe baza controlului glicemic, această constatare are o relevanță clinică limitată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Canagliflozin

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea.

Canagliflozin nu a arătat efecte asupra funcției de reproducere și dezvoltarea embrionară timpurie la expuneri la șobolan de până la de 19 ori mai mari decât expunerea la om, la doza maximă recomandată la om (DMRO).

Într-un studiu privind dezvoltarea embrio-fetală efectuat la șobolani, osificarea tardivă a metatarsienelor a fost observată pentru expuneri sistemice de 73 de ori și de 19 ori mai mari decât expunerea clinică asociată dozelor de 100 mg și de 300 mg. Nu se cunoaște dacă osificarea tardivă poate fi atribuită efectelor canagliflozin asupra homeostaziei calciului observate la șobolani adulți.

În cadrul unui studiu de evaluare a dezvoltării pre- și postnatale, canagliflozin administrat la femele de șobolani din ziua a-6-a de gestație până în ziua 20 de alăptare a condus la scăderea greutatei corporale a puilor de sex masculin și feminin, la doze toxice pentru mamă > 30 mg/kg/zi (expuneri $\geq 5,9$ ori față de expunerea umană la canagliflozin la doza maximă recomandată la om [DMRO]). Toxicitatea maternă s-a limitat la scăderea greutatei corporale.

Un studiu la șobolani tineri cărora li s-a administrat canagliflozin din ziua 1 până în ziua 90 post-natal nu a demonstrat sensibilitate crescută față de efectele observate la șobolani adulți. Cu toate acestea, dilatația pelvisului renal a fost observată cu un „No Observed Effect Level (Nivel fără efect observat)” (NOEL) la expuneri de 2,4 ori și 0,6 ori expunerile clinice la doza de 100 mg și respectiv 300 mg și nu a revenit complet în perioada de recuperare de aproximativ o lună. Modificările renale persistente la șobolanii tineri pot fi cel mai probabil atribuite capacității reduse a rinichiului în dezvoltare al șobolanului tânăr să gestioneze creșterea volumului de urină determinat de canagliflozin, deoarece maturizarea funcțională a rinichiului de șobolan continuă până la vârsta de 6 săptămâni.

Într-un studiu cu durata de 2 ani la doze de 10, 30 și 100 mg/kg, canagliflozin nu a crescut incidența tumorilor la șoareci masculi și femele. Cea mai mare doză de 100 mg/kg, reprezenta de până la 14 ori doza clinică de 300 mg, pe baza expunerii ASC. Canagliflozin a crescut incidența tumorilor testiculare cu celule Leydig la șobolanii masculi la toate dozele testate (10, 30 și 100 mg/kg); cea mai mică doză de 10 mg/kg, reprezenta de aproximativ 1,5 ori doza clinică de 300 mg, pe baza expunerii ASC. Dozele mai mari de canagliflozin (100 mg/kg) administrate la șobolani masculi și femele au crescut incidența feocromocitomului și a tumorilor renale tubulare. Pe baza expunerii ASC, nivelul la care NOEL de 30 mg/kg/zi pentru feocromocitom și tumori renale tubulare este de aproximativ 4,5 ori expunerea la doza clinică zilnică de 300 mg. Pe baza studiilor mecaniciste preclinice și clinice, tumorile celulelor Leydig, tumorile renale tubulare și feocromocitomul sunt considerate a fi specifice șobolanilor. Tumorile renale tubulare și feocromocitomul induse de canagliflozin la șobolani sunt aparent cauzate de malabsorbția carbohidraților ca o consecință a activității canagliflozin de inhibare a SGLT1 intestinal la șobolani, studiile clinice mecaniciste nu au demonstrat la om un sindrom de malabsorbție de carbohidrați la doze de canagliflozin de până la 2 ori doza clinică maximă recomandată. Tumorile celulelor Leydig sunt asociate cu o creștere a hormonului luteinizant (LH),

care este un mecanism cunoscut de formare a tumorilor celulelor Leydig la șobolani. Într-un studiu clinic cu durată de 12 săptămâni, LH nestimulat nu a crescut la pacienții de sex masculin tratați cu canagliflozin.

Metformin

Datele non-clinice nu indică niciun pericol special pentru om pe baza studiilor convenționale privind siguranța, farmacologia, toxicitatea în urma dozelor repetate, genotoxicitatea, potențialul carcinogen și fertilitatea.

Evaluarea riscului asupra mediului: nu se anticipează niciun impact asupra mediului ca urmare a utilizării clinice a oricăreia dintre substanțele active ale Vokanamet, canagliflozin sau metformin.

Canagliflozin/Metformin

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea embrio-fetală la șobolani, monoterapia cu metformin (300 mg/kg/zi) a avut ca rezultat osificare incompletă/inexistentă, în timp ce monoterapia cu canagliflozin (60 mg/kg/zi) nu a avut niciun efect. Atunci când s-a administrat canagliflozin/metformin la doza de 60/300 mg/kg/zi (nivel al expunerii de 11 și 13 ori mai mare decât expunerea clinică pentru canagliflozin și respectiv metformin, la dozele de 300/2000 mg), efectele au fost mai pronunțate comparativ cu monoterapia cu metformin.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Hipromeloză
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

150 mg/850 mg:
Macrogol (3350)
Polivinil alcool
Talc
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din PEÎD cu sistem de închidere securizat pentru copii, sigiliu și desicant.
Flaconul conține 20 sau 60 comprimate filmate.

Mărimi de ambalaj:

1 x 20 comprimate filmate

1 x 60 comprimate filmate

180 (3 x 60) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

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

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 Aprilie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vokanamet 150 mg/1000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține canagliflozin hemihidrat, echivalent cu canagliflozin 150 mg și clorhidrat de metformin 1000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Comprimatul filmat cu eliberare imediată are culoare violet, formă capsulară, lungime de 22 mm și este inscripționat cu “CM” pe una din părți și cu “611” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vokanamet este indicat la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2, ca terapie adjuvantă la dietă și exerciții fizice, pentru îmbunătățirea controlului glicemic:

- la pacienții la care nu se obține un control glicemic adecvat doar prin utilizarea dozei maxime tolerate de metformin
- la pacienții la care tratamentul cu metformin în doza maximă tolerată împreună cu alte medicamente care scad concentrația plasmatică de glucoză, inclusiv insulina, atunci când acestea nu asigură un control glicemic adecvat (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1 pentru date disponibile cu privire la diferite tratamente adjuvante)
- la pacienții care urmează deja un tratament combinat cu canagliflozin și metformin sub formă de comprimate separate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza de Vokanamet ca tratament pentru scăderea concentrației plasmatică a glucozei trebuie personalizată în funcție de schema curentă de tratament al pacientului, eficacitate și tolerabilitate, utilizând doza zilnică recomandată de canagliflozin 100 mg sau 300 mg și fără a depăși doza zilnică maximă recomandată de metformin administrat pe cale orală.

Pacienți la care nu se obține un control glicemic adecvat cu doza maximă tolerată de metformin

În cazul pacienților la care nu se obține un control adecvat cu metformin, doza inițială recomandată de Vokanamet trebuie să asigure o doză de canagliflozin de 50 mg de două ori pe zi plus doza de metformin care este deja utilizată sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată, deja administrată. Pentru pacienții care tolerează o doză de Vokanamet ce conține 50 mg de canagliflozin și care necesită

un control glicemic mai strict, se poate utiliza Vokanamet ce conține 150 mg de canagliflozin de două ori pe zi (vezi mai jos și pct. 4.4).

Pacienți care fac trecerea de la tratamentul cu comprimate separate de canagliflozin și metformin

În cazul pacienților care trec de la tratamentul cu comprimate separate de canagliflozin și metformin, Vokanamet trebuie inițiat la aceeași doză zilnică totală de canagliflozin și metformin care este deja utilizată sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată de metformin.

Trebuie avută în vedere titrarea dozei de canagliflozin (adăugată la doza optimă de metformin) înainte ca pacientul să fie trecut pe Vokanamet.

În cazul pacienților care tolerează o doză de Vokanamet care conține 50 mg de canagliflozin și care necesită un control glicemic mai strict, se poate avea în vedere creșterea dozei la Vokanamet care conține 150 mg canagliflozin.

Se recomandă precauție în cazul în care se crește doza de Vokanamet care conține canagliflozin 50 mg la doza de canagliflozin 150 mg la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani, la pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută sau alți pacienți la care diureza indusă de canagliflozin după inițierea tratamentului reprezintă un risc (vezi pct. 4.4). La pacienții cu hipovolemie dovedită se recomandă corectarea acestei afecțiuni înainte de inițierea tratamentului cu canagliflozin (vezi pct. 4.4).

Atunci când Vokanamet este utilizat ca tratament adjuvant în asociere cu insulina sau secretagogi ai insulinei (de exemplu sulfoniluree), poate fi avută în vedere reducerea dozei de insulină sau a secretagogilor insulinei pentru reducerea riscului de hipoglicemie (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani)

Deoarece metformin este eliminat parțial pe cale renală, iar pacienții vârstnici sunt mai predispuși să aibă o funcție renală redusă, Vokanamet trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți. Este necesară evaluarea regulată a funcției renale pentru a preveni acidoza lactică asociată tratamentului cu metformin, în special la pacienții vârstnici. Trebuie avută în vedere și riscul de hipovolemie asociat tratamentului cu canagliflozin (vezi pct.4.3 și 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu o rată de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) între 60 ml/min/1,73 m² și < 90 ml/min/1,73 m² sau cu clearance al creatininei (CICr) între 60 ml/min și < 90 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei.

Vokanamet nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (RFG_e < 60 ml/min/1,73 m² sau cu CICr < 60 ml/min) datorită substanței active metformin (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Vokanamet nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică datorită substanței active metformin (vezi pct. 4.3 și 5.2). Nu există experiență clinică cu Vokanamet la pacienți cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Vokanamet la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

Vokanamet trebuie administrat pe cale orală, de două pe zi, în timpul mesei pentru a reduce reacțiile adverse gastrointestinale asociate cu metformin. Comprimatele trebuie înghițite întregi.

În cazul în care se omite o doză, pacientul trebuie să o ia imediat ce își amintește; cu toate acestea, dacă este aproape ora următoarei doze, pacientul trebuie să sară peste doza omisă și să ia doza următoare la ora obișnuită din program.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Cetoacidoză diabetică, precomă diabetică;
- Insuficiență renală moderată și severă (RFG_e < 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr < 60 ml/min), (vezi pct. 4.2 și 4.4);
- Afecțiuni acute care au potențialul de a afecta funcția renală, precum: deshidratare, infecție severă, șoc (vezi pct. 4.4);
- Afecțiuni acute sau cronice care pot provoca hipoxie tisulară, precum: insuficiență cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, șoc;
- Insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool, etilism (vezi pct. 4.2 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Vokanamet nu a fost studiat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și de aceea nu este recomandat pentru utilizare la acești pacienți.

Acidoză lactică

Acidoza lactică este o complicație metabolică rară, dar gravă (rată ridicată de mortalitate în absența tratamentului prompt) care poate apărea datorită acumulării de metformin. Cazurile raportate de acidoză lactică la pacienții tratați cu metformin au apărut în principal la pacienții diabetici cu insuficiență renală semnificativă. Incidența acidozei lactice poate fi și trebuie redusă și prin evaluarea altor factori de risc asociați, cum sunt diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit, consumul excesiv de alcool etilic, insuficiența hepatică și orice afecțiuni asociate hipoxiei.

Diagnostic

Riscul de acidoză lactică trebuie luat în considerare în caz de semne non-specifiche, cum sunt crampele musculare însoțite de tulburări digestive, precum dureri abdominale și astenie severă.

Aceasta poate fi urmată de dispnee acidotică, dureri abdominale, hipotermie și comă. Rezultatele analizelor de laborator diagnostice indică scăderea pH-ului sanguin, concentrații plasmatice de lactat peste 5 mmol/l, și creșterea deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat. Dacă se suspectează prezența acidozei metabolice, tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt și pacientul trebuie internat imediat (vezi pct. 4.9). Medicul trebuie să prevină pacientul asupra riscului și simptomelor acidozei lactice.

Funcția renală

Deoarece metformin este excretat pe cale renală și acumularea metformin poate precipita acidoza lactică, trebuie determinate RFG_e sau clearance-ul creatininei înainte de inițierea tratamentului și ulterior în mod regulat:

- cel puțin anual la pacienții cu funcție renală normală
- cel puțin între două-patru ori pe an la pacienții cu RFG_e (clearance-ul creatininei) la limita inferioară a valorilor normale și la pacienții vârstnici.

Scăderea funcției renale la pacienții vârstnici este frecventă și asimptomatică. Trebuie acordată o atenție specială în cazurile în care funcția renală se poate deteriora, de exemplu, la inițierea tratamentului antihipertensiv sau diuretic și la inițierea tratamentului cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Administrarea unei substanțe de contrast pe bază de iod

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast pe bază de iod în studiile radiologice poate conduce la insuficiență renală. Acest lucru poate determina acumulare de metformin care poate crește riscul acidozei lactice. Tratamentul cu Vokanamet trebuie întrerupt înainte sau la momentul testului și nu trebuie reluat decât după 48 de ore și numai după ce funcția renală a fost re-evaluată și s-a constatat că este în limite normale (vezi pct. 4.5).

Intervenții chirurgicale

Deoarece Vokanamet conține metformin, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 de ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă care presupune anestezie generală, rahianestezie sau anestezie peridurală. Tratamentul poate fi reluat după minimum 48 de ore de la intervenția chirurgicală sau după reluarea alimentației orale și numai în cazul în care s-a constatat că funcția renală este normală.

Utilizarea la pacienți cu risc de reacții adverse asociate hipovolemiei

Datorită mecanismului său de acțiune, canagliflozin, prin creșterea excreției de glucoză urinară (EGU) induce o diureză osmotică, ceea ce poate reduce volumul intravascular și poate scădea tensiunea arterială (vezi pct. 5.1). În studiile clinice controlate cu canagliflozin, creșterea reacțiilor adverse legate de hipovolemie (de exemplu, amețeli posturale, hipotensiune arterială ortostatică, sau hipotensiune arterială) s-au observat mai frecvent la doza de 300 mg canagliflozin și au apărut cel mai frecvent în primele trei luni de tratament (vezi pct. 4.8).

Se recomandă precauție la pacienții la care hipotensiunea arterială indusă de tratamentul cu canagliflozin poate reprezenta un risc, cum sunt cei cu boală cardiovasculară cunoscută, pacienții tratați cu medicamente antihipertensive cu antecedente de episoade de hipotensiune arterială, pacienții tratați cu diuretice sau vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani) (vezi pct. 4.2 și 4.8).

În general, din cauza hipovolemiei, s-a observat în medie o reducere minoră a RFGe în primele 6 săptămâni de la începerea tratamentului cu canagliflozin. La pacienții susceptibili de reduceri mai mari ale volumului intravascular, așa cum este descris mai sus, s-au observat uneori reduceri mai mari ale RFGe ($> 30\%$) care ulterior s-au ameliorat și rareori au necesitat întreruperea tratamentului cu canagliflozin (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze simptomele asociate hipovolemiei. Canagliflozin nu este recomandat la pacienții tratați cu diuretice de ansă (vezi pct. 4.5) sau care prezintă hipovolemie, cum este cea indusă de afecțiunea acută (cum sunt afecțiunile gastro-intestinale).

La pacienții care urmează tratament cu Vokanamet, în cazul unor afecțiuni intercurrente, care pot conduce la hipovolemie (cum sunt afecțiunile gastro-intestinale) se recomandă monitorizarea atentă a volumului de distribuție (de exemplu, examenul fizic, măsurători ale tensiunii arteriale, analize de laborator, inclusiv evaluări ale funcției renale) și a electroliților serici. Întreruperea temporară a tratamentului cu Vokanamet poate fi luată în considerare la pacienții care dezvoltă hipovolemie în timpul tratamentului cu Vokanamet până la corectarea afecțiunii. Dacă se întrerupe tratamentul, trebuie luată în considerare o monitorizare mai frecventă a glicemiei.

Cetoacidoza diabetică

În studiile clinice și după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri cu potențial letal, la pacienții tratați cu inhibitori SGLT2, inclusiv canagliflozin. În câteva cazuri, tabloul clinic a fost atipic, numai cu glicemie moderat crescută, sub 14 mmol/l (250 mg/dl). Nu se cunoaște dacă CAD este mai probabil să apară la administrarea de doze mai mari de canagliflozin.

Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie luat în considerare în cazul unor simptome nespecifice, cum sunt greață, vărsături, anorexie, dureri abdominale, sete excesivă, dificultăți de respirație, confuzie,

oboseală neobișnuită sau somnolență. Pacienții trebuie evaluați pentru cetoacidoză imediat dacă apar aceste simptome, indiferent de valorile glicemiei.

La pacienții la care CAD este suspectată sau diagnosticată, tratamentul cu canagliflozin trebuie întrerupt imediat.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care sunt spitalizați pentru proceduri chirurgicale majore sau afecțiuni grave medicale acute. În ambele cazuri, tratamentul cu canagliflozin poate fi reluat după ce starea pacientului s-a stabilizat.

Înainte de a iniția tratamentul cu Vokanamet, trebuie luați în considerare factorii predispozanți la cetoacidoză din antecedentele pacientului.

Pacienții care pot fi expuși unui risc mai mare de CAD includ pacienții cu rezervă redusă de celule beta funcționale (de exemplu, pacienții cu diabet de tip 2, cu valori scăzute ale peptidului C sau diabet autoimun latent la adulți (LADA) sau pacienți cu antecedente de pancreatită), pacienți cu afecțiuni care conduc la o dietă restrictivă sau la deshidratare severă, pacienții la care se reduc dozele de insulină și pacienții cu un necesar crescut de insulină din cauza unei boli medicale acute, unor intervenții chirurgicale sau abuzului de alcool etilic. Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizați cu precauție la acești pacienți.

Reluarea tratamentului cu inhibitori SGLT2 la pacienții care au dezvoltat anterior CAD în timpul tratamentului cu inhibitori SGLT2 nu este recomandată decât dacă un alt factor declanșator evident este identificat și rezolvat.

Siguranța și eficacitatea canagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 nu au fost stabilite prin urmare, canagliflozin nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 1. Date limitate din studiile clinice sugerează că CAD poate apărea frecvent atunci când pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sunt tratați cu inhibitori SGLT2.

Creșterea hematocritului

Creșterea hematocritului a fost observată în timpul tratamentului cu canagliflozin (vezi pct. 4.8); de aceea, prudența la pacienții ce prezintă un hematocrit deja crescut este justificată.

Vârstnici (vârsta \geq 65 de ani)

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc mai mare de hipovolemie, au o probabilitate mai mare de a fi tratați cu diuretice și să aibă insuficiență renală. La pacienții cu vârsta \geq 75 de ani, în contextul tratamentului cu canagliflozin, a fost raportată o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate hipovolemiei (de exemplu, amețeli posturale, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială). În plus, la acești pacienți au fost raportate scăderi mai mari ale RFG_e (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Infecții micotice genitale

În concordanță cu mecanismul de inhibare a co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) și creșterea UGE, în studiile clinice cu canagliflozin au fost raportate candidoza vulvo-vaginală la femei și balanita sau balanopostita la bărbați (vezi pct. 4.8). Pacienții de sex masculin și feminin, cu antecedente de infecții micotice genitale au fost mai predispuși la dezvoltarea unei infecții. Balanita sau balanopostita au apărut în principal la pacienții de sex masculin fără circumcizie. În cazuri rare, a fost raportată fimoză și, în unele cazuri s-a realizat circumcizia. Majoritatea infecțiilor micotice genitale au fost tratate cu antifungice topice, fie prescrise de un cadru medical sau auto-tratate în timpul continuării tratamentului cu Vokanamet.

Insuficiență cardiacă

Experiența la pacienți cu clasa NYHA (*New York Heart Association*) III este limitată și nu există experiență în studiile clinice cu canagliflozin la pacienți cu clasa NYHA IV.

Analiza urinei în laborator

Datorită mecanismului de acțiune al canagliflozin, pacienții care urmează tratament cu Vokanamet vor avea rezultate pozitive pentru prezența glucozei în urină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile farmacocinetice dintre alte medicamente și Vokanamet; dar astfel de studii s-au efectuat cu fiecare dintre substanțele active (canagliflozin și metformin). Administrarea concomitentă de canagliflozin (300 mg o dată pe zi) și metformin (2000 mg o dată pe zi) nu a avut efecte clinice relevante asupra farmacocineticii canagliflozin sau a metformin.

CANAGLIFLOZIN

Interacțiuni farmacodinamice

Diuretice

Canagliflozin poate accentua efectul diureticelor și poate crește riscul de deshidratare și hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4).

Canagliflozina nu este recomandată pentru administrare la pacienții care utilizează diuretice de ansă.

Insulina și secretagogii insulinei

Insulina și secretagogii insulinei, de tipul sulfonilureelor, pot cauza apariția hipoglicemiei. Prin urmare, atunci când sunt utilizate în asociere cu Vokanamet poate fi necesară o doză mai mică de insulină sau secretagog al insulinei pentru reducerea riscului de hipoglicemie (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele altor medicamente asupra canagliflozin

Metabolizarea canagliflozin se efectuează în principal pe calea glucuronoconjugării mediate de UDP glucuronil transferaza 1A9 (UGT1A9) și 2B4 (UGT2B4). Canagliflozin este transportat de glicoproteina P (P-gp) și proteina de rezistență în cancerul mamar (BCRP).

Inductorii enzimatici (precum sunătoarea [*Hypericum perforatum*], rifampicina, barbituricele, fenitoina, carbamazepina, ritonavir, efavirenz) pot conduce la reducerea expunerii la canagliflozin. În urma administrării concomitente de canagliflozin și rifampicină (inductor al unor diverși transportatori activi și enzime metabolizante) s-a observat o scădere de 51% și 28% a expunerii sistemice a canagliflozin (aria de sub curbă, ASC) și a concentrației plasmatice maxime (C_{max}). Aceste scăderi ale expunerii la canagliflozin pot reduce eficacitatea.

În cazul în care este necesară administrarea concomitentă a canagliflozin cu un inductor combinat al acestor enzime UGT și proteine de transport, se recomandă monitorizarea controlului glicemic pentru evaluarea răspunsului la canagliflozin. Dacă se impune administrarea concomitentă a unui inductor al acestor enzime UGT cu canagliflozin, se poate avea în vedere creșterea dozei la 150 mg de două ori pe zi dacă pacienții tolerează doza de canagliflozin 50 mg administrată de două ori pe zi și dacă necesită un control glicemic mai strict (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Administrarea de colestiramină are risc potențial să reducă expunerea la canagliflozin. Administrarea de canagliflozin trebuie să se efectueze cu minimum 1 oră înainte sau 4-6 ore după administrarea de chelatori de acizi biliari pentru a minimiza interferența posibilă cu absorbția acestora.

Studiile cu privire la interacțiune sugerează că metformin, hidroclorotiazida, contraceptivele orale (etinilestradiol și levonorgestrol), ciclosporina și/sau probenecid nu influențează farmacocinetica canagliflozin.

Efectele canagliflozin asupra altor medicamente

Digoxina

Administrarea asociată de canagliflozin 300 mg o dată pe zi timp de 7 zile și o doză unică de digoxină 0,5 mg urmată de o doză de 0,25 mg zilnic timp de 6 zile a condus la creștere de 20% a ASC și la o creștere cu 36% a C_{max} de digoxină, cel mai probabil datorită unei inhibiții la nivelul P-gp. S-a observat inhibiția P-gp de către canagliflozin *in vitro*. Pacienții cărora li se administrează digoxină sau alte glicozide cardiace (de exemplu, digitoxina) trebuie monitorizați corespunzător.

Dabigatran

Efectul administrării concomitente a canagliflozin (un inhibitor slab al P-gp) asupra dabigatran etexilat (un substrat al P-gp) nu a fost studiat. Deoarece concentrațiile de dabigatran pot crește în prezența canagliflozin, este necesară monitorizare (analize pentru depistarea semnelor de sângerare sau anemie) în cazul administrării concomitente de dabigatran cu canagliflozin.

Simvastatină

Administrarea asociată de canagliflozin 300 mg o dată pe zi timp de 6 zile și o doză unică de simvastatină (substrat al CYP3A4) 40 mg a determinat o creștere de 12% a ASC și o creștere de 9% a C_{max} pentru simvastatină și o creștere de 18% a ASC și o creștere de 26% a C_{max} pentru simvastatină acidă. Creșterea expunerii la simvastatină și simvastatină acidă nu a fost considerată relevantă din punct de vedere clinic.

Inhibarea BCRP de către canagliflozin la nivel intestinal nu poate fi exclusă și, prin urmare, poate avea loc creșterea expunerii pentru medicamentele transportate de BCRP, de exemplu, anumite statine, precum rosuvastatina și unele medicamente anti-cancer.

În studiile cu privire la interacțiune, canagliflozin la starea de echilibru nu a avut niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii metformin, a contraceptivelor orale (etinilestradiol și levonorgestrol), glibenclamidei, paracetamolului, hidroclorotiazidei sau warfarinei.

Interferența cu medicamente/teste de laborator

Test 1,5-AG

Creșterile excreției de glucoză urinară asociate cu canagliflozin pot genera un nivel fals scăzut de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) și pot face ca măsurătorile 1,5-AG să nu fie sigure pentru evaluarea controlului glicemic. Prin urmare, analiza 1,5-AG nu trebuie utilizată pentru evaluarea controlului glicemic la pacienții sub tratament cu Vokanamet. Pentru detalii suplimentare, se recomandă să vă adresați producătorului specific al testului pentru 1,5-AG.

METFORMIN

Asocieri nerecomandate

Alcool etilic

Există un risc crescut de acidoză lactică în caz de intoxicație alcoolică acută (în special în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică) datorită substanței active metformin din Vokanamet (vezi pct. 4.4). Trebuie evitat consumul de alcool etilic și utilizarea de medicamente care conțin alcool etilic.

Substanțe de contrast pe bază de iod

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast pe bază de iod în studiile radiologice poate conduce la insuficiență renală, ceea ce poate determina acumularea de metformin și un risc de acidoză lactică. Prin urmare, tratamentul cu Vokanamet trebuie întrerupt înainte sau la momentul testului și nu

trebuie reluat decât după 48 de ore și numai după ce funcția renală a fost re-evaluată și s-a constatat că este în limite normale (vezi pct. 4.4).

Medicamente cationice

Medicamente cationice care se elimină prin secreție tubulară renală (de exemplu, cimetidina) pot interacționa cu metformin, concurând pentru sistemele comune de transport tubular renal. Un studiu efectuat la șapte voluntari sănătoși a demonstrat că cimetidina, administrată în doza de 400 mg de două ori pe zi, a crescut concentrația plasmatică de metformin (ASC cu 50% și C_{max} cu 81%). Prin urmare, atunci când sunt administrate concomitent medicamente cationice care se elimină prin secreție tubulară renală, trebuie luate în considerare monitorizarea atentă a controlului glicemic, ajustarea dozei în limitele de dozare recomandate și modificarea tratamentului antidiabetic (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Asocieri care necesită precauții la utilizare

Glucocorticoizii (administrați pe cale sistemică și locală), beta 2 agoniștii și diureticele au o activitate hiperglicemică intrinsecă. Pacientul trebuie informat și trebuie efectuată mai frecvent monitorizarea glucozei sanguine, mai ales la inițierea tratamentului cu astfel de medicamente. Dacă este necesar, trebuie ajustată doza de medicamente care scad glicemia pe parcursul tratamentului cu celălalt medicament și la întreruperea acestuia.

Datorită potențialului acestora de reducere a funcției renale, diureticele (mai ales diureticele de ansă) pot crește riscul de acidoză lactică asociată cu metformin.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date care să susțină utilizarea canagliflozin în monoterapie sau a Vokanamet la gravide. Studiile cu canagliflozin la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

O cantitate limitată de date privind utilizarea metformin la gravide nu indică creșterea riscului de malformații congenitale. Studiile la animale cu metformin nu indică efecte nocive asupra sarcinii, dezvoltării embrionare sau fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Vokanamet nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Tratamentul cu Vokanamet trebuie întrerupt în cazul în care sarcina este depistată.

Alăptarea

Nu s-au efectuat studii la animale care alăptează cu substanțele active combinate din Vokanamet. Nu se cunoaște dacă canagliflozin și/sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice provenite din studii la animale au indicat excreția canagliflozin/metaboliților în lapte, precum și efecte mediate farmacologic la puii și șobolanii tineri alăptați, expuși la canagliflozin (vezi pct. 5.3). Metformin se excretă în cantități mici în laptele matern uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născut/sugar. Vokanamet nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu a fost studiat efectul Vokanamet asupra fertilității la om. În studiile la animale nu s-au observat efecte ale canagliflozin sau ale metformin asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vokanamet nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie preveniți în legătură cu riscul de hipoglicemie

atunci când Vokanamet este utilizat ca terapie adjuvantă cu insulina sau un secretagog al insulinei, și cu privire la creșterea riscului de reacții adverse asociate hipovolemiei, precum amețelile posturale (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

4.8 Reacții adverse

CANAGLIFLOZIN

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța canagliflozin a fost evaluată la 10285 de pacienți cu diabet zaharat tip 2, inclusiv la 5151 de pacienți tratați cu canagliflozin în asociere cu metformin. În plus, s-a efectuat un studiu dublu-orb, controlat placebo, de fază 2, cu durata de 18 săptămâni, cu administrarea dozei de două ori pe zi (canagliflozin 50 mg sau 150 mg ca tratament combinat cu metformin 500 mg) la 279 de pacienți din care 186 de pacienți au fost tratați cu canagliflozin ca tratament combinat cu metformin.

Evaluarea principală a siguranței și tolerabilității s-a efectuat într-o analiză cumulată (n=2313) a patru studii clinice controlate placebo cu durata de 26 de săptămâni (monoterapie și tratament combinat cu metformin, metformin și o sulfoniluree, și metformin și pioglitazonă). Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în timpul tratamentului au fost hipoglicemia în asociere cu insulina sau o sulfoniluree, candidoza vulvovaginală, infecții ale căilor urinare și poliurie sau polakiurie (de exemplu, frecvența urinară). Reacțiile adverse care au condus la întreruperea tratamentului cu canagliflozin la $\geq 0,5\%$ dintre toți pacienții tratați cu canagliflozin în aceste studii au fost candidoza vulvovaginală (0,7% dintre pacienții de sex feminin) și balanita sau balanopostita (0,5% dintre pacienții de sex masculin). S-au efectuat analize suplimentare privind siguranța (incluzând datele pe termen lung) folosind datele care provin din toate studiile cu canagliflozin (studiile controlate placebo și cu comparator activ) pentru a evalua reacțiile adverse raportate pentru identificarea reacțiilor adverse (vezi tabelul 1) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse din tabelul 1 se bazează pe analiza cumulată a celor patru studii clinice controlate placebo, cu durata de 26 de săptămâni (n=2313) descrise mai sus. Acest tabel include și reacțiile adverse raportate în cadrul utilizării canagliflozin de după punerea pe piață la nivel mondial. Reacțiile adverse enumerate în continuare sunt clasificate în funcție de frecvență și clasa de aparate, sisteme și organe (ASO). Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Lista tabelară a reacțiilor adverse (MedDRA) din studiile controlate placebo^a și din experiența de după punerea pe piață

<i>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</i> Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
foarte frecvente	Hipoglicemie în contextul utilizării în asociere cu insulina sau o sulfoniluree
mai puțin frecvente	Deshidratare*
rare	Cetoacidoză diabetică**
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
mai puțin frecvente	Amețeli posturale*, sincopă*
<i>Tulburări vasculare</i>	
mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială*, hipotensiune arterială ortostatică*
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
frecvente	Constipație, sete ^b , greață

<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
mai puțin frecvente	Erupecie cutanată tranzitorie ^c , urticarie
cu frecvență necunoscută	Angioedem ^d
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
mai puțin frecvente	Fracturi osoase ^e
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
frecvente	Poliurie sau polakiurie ^f , infecții ale căilor urinare (pielonefrita și urosepsisul au fost raportate după punerea pe piață)
mai puțin frecvente	Insuficiență renală (în special în contextul depleției volemice)
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	
foarte frecvente	Candidoză vulvovaginală ^{**} , ^g
frecvente	Balanită sau balanopostită ^{**} , ^h
<i>Investigații diagnostice</i>	
frecvente	Dislipidemie ⁱ , creșterea hematocritului ^{**j}
mai puțin frecvente	Creșterea creatininemiei ^{**k} , creșterea valorilor ureei sanguine ^{**l} , creșterea valorilor potasiului seric ^{**m} , creșterea fosfatului seric ⁿ

* Asociate cu hipovolemia; vezi pct. 4.4.

** Vezi pct. 4.4.

^a Profilul datelor de siguranță ce provin din studii pivot individuale (inclusiv studii la pacienți cu insuficiență renală moderată; pacienți vârstnici [de ≥ 55 de ani la ≤ 80 de ani]; pacienți cu risc CV crescut) a fost în general în concordanță cu reacțiile adverse identificate în acest tabel.

^b Setea include termenii sete, xerostomie și polidipsie.

^c Erupecie cutanată tranzitorie include termenii erupecie cutanată tranzitorie eritematoasă, erupecie cutanată tranzitorie generalizată, erupecie cutanată tranzitorie maculară, erupecie cutanată tranzitorie maculopapulară, erupecie cutanată tranzitorie papulară, erupecie cutanată tranzitorie pruriginoasă, erupecie cutanată tranzitorie pustulară și erupecie cutanată tranzitorie veziculară.

^d Pe baza experienței de după punerea pe piață a canagliflozin pruriginoasă

^e Fracturile osoase au fost raportate la 0,7% și 0,6% pentru canagliflozin 100 mg și respectiv 300 mg, comparativ cu 0,3% pentru placebo. Pentru informații suplimentare consultați secțiunea de mai jos privind fracturile osoase.

^f poliuria sau polakiuria include termenii poliurie, polakiurie, imperiozitate urinară, nicturie și creșterea volumului urinar.

^g Candidoza vulvovaginală include termenii candidoză vulvovaginală, infecție micotică vulvovaginală, vulvovaginită, infecție vaginală, vulvită și infecții fungice genitale.

^h Balanita sau balanopostita include termenii balanită, balanopostită, balanită candidozică și infecții fungice genitale.

ⁱ Creșterile medii procentuale față de inițiere pentru canagliflozin 100 mg și 300 mg comparativ placebo, au fost colesterol total 3,4% și 5,2% comparativ 0,9%; HDL-colesterol 9,4% și 10,3% comparativ 4,0%; LDL-colesterol 5,7% și 9,3% comparativ 1,3%; non-HDL-colesterol 2,2% și 4,4% comparativ 0,7%; trigliceride 2,4% și 0,0% comparativ 7,6%.

^j Variațiile medii față de inițiere ale hematocritului au fost de 2,4% și 2,5% pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg, comparativ cu 0,0% pentru placebo.

^k Variațiile procentuale medii față de inițiere ale creatininei au fost 2,8% și 4,0% pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg comparativ cu 1,5 % pentru placebo.

^l Variațiile procentuale medii față de inițiere ale azotului ureic sanguin au fost 17,1% și 18,0% pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg, comparativ cu 2,7% pentru placebo.

^m Variațiile procentuale medii față de inițiere ale potasiului seric au fost 0,5% și 1,0% pentru canagliflozin 100 mg, și, respectiv, 300 mg comparativ cu 0,6% pentru placebo.

ⁿ Variațiile procentuale medii față de inițiere ale fosfatului seric au fost 3,6% și 5,1% pentru canagliflozin 100 mg, și, respectiv, 300 mg comparativ cu 1,5% pentru placebo.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse asociate cu hipovolemia

În analiza cumulată a celor patru studii clinice controlate placebo, cu durata de 26 de săptămâni, incidența tuturor reacțiilor adverse asociate hipovolemiei (de exemplu, amețeli posturale, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială, deshidratare și sincopă) a fost de 1,2% pentru canagliflozin

100 mg administrat o dată pe zi, 1,3% pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, și 1,1% pentru placebo. În cele două studii clinice controlate activ, incidența în cazul tratamentului cu canagliflozin a fost similară celei observate cu medicamentele comparatoare.

În cadrul studiului cardiovascular dedicat, în care pacienții au fost în general mai vârstnici, cu o rată mai mare de complicații asociate diabetului, incidența reacțiilor adverse corelate cu hipovolemia a fost de 2,8% cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi, 4,6% cu canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi și 1,9% cu placebo.

Pentru a evalua factorii de risc pentru aceste reacții adverse, s-a efectuat o analiză cumulată de amploare (N = 9439) la pacienți din opt studii clinice controlate de fază III care au inclus cele două doze de canagliflozin. În această analiză cumulată, la pacienții tratați cu diuretice de ansă, pacienții cu RFG_e la inițierea tratamentului între 30 ml/min/1,73 m² și <60 ml/min/1,73 m², și pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani incidența acestor reacții adverse a fost în general mai ridicată. Pentru pacienții tratați cu diuretice de ansă, incidența a fost de 3,2% pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și de 8,8% pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu 4,7% în grupul de control. Pentru pacienții cu o valoare inițială RFG_e între 30 ml/min/1,73 m² și <60 ml/min/1,73 m², sau ClCr între 30 ml/min și <60 ml/min incidența a fost de 4,8% pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și de 8,1% pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu 2,6% în grupul de control. La pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani, incidența a fost de 4,9% pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și de 8,7% pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu 2,6% în grupul de control (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În cadrul studiului cardiovascular dedicat și în analiza cumulată de amploare, întreruperile datorate reacțiilor adverse asociate hipovolemiei și reacțiilor adverse grave asociate hipovolemiei nu au fost mai mari în cazul tratamentului cu canagliflozin.

Hipoglicemia în tratament combinat cu insulina sau secretagogi ai insulinei

Frecvența hipoglicemiei a fost scăzută (aproximativ 4%) în rândul grupurilor de tratament, inclusiv placebo, când tratamentul s-a administrat ca monoterapie sau ca tratament combinat cu metformin. Când canagliflozin s-a adăugat la tratamentul cu insulină, hipoglicemia a fost observată la 49,3%, 48,2% și 36,8% dintre pacienții tratați cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi, canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, și respectiv, placebo, iar hipoglicemia severă a apărut la 1,8%, 2,7%, și 2,5% dintre pacienții tratați cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi, canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, și respectiv, placebo. Când canagliflozin s-a adăugat la tratamentul cu sulfoniluree, hipoglicemia a fost observată la 4,1%, 12,5% și 5,8% dintre pacienții tratați cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi, canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi și respectiv placebo (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Infecții micotice genitale

Candidoza vulvovaginală (inclusiv vulvovaginita și infecțiile micotice și vulvovaginale) a fost raportată la 10,4% și 11,4% dintre pacientele tratate cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și respectiv canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu 3,2% la pacientele de sex feminin tratate cu placebo. Majoritatea rapoartelor de candidoză vulvovaginală au apărut în primele patru luni de tratament cu canagliflozin. Dintre pacientele de sex feminin care au urmat tratament cu canagliflozin, 2,3% au avut mai mult de o infecție. În total, 0,7% din toate pacientele de sex feminin au întrerupt tratamentul cu canagliflozin datorită candidozei vulvovaginale (vezi pct. 4.4).

Balanita candidozică sau balanopostita au fost raportate la 4,2% și 3,7% dintre pacienții de sex masculin tratați cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și respectiv canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, față de 0,6% la pacienții de sex masculin tratați cu placebo. Dintre pacienții de sex masculin care au urmat tratament cu canagliflozin, 0,9% au avut mai mult de o infecție. În total, 0,5% dintre pacienții de sex masculin au întrerupt tratamentul cu canagliflozin datorită balanitei candidozice sau balanopostitei. În cazuri rare a fost raportată fimoza și în câteva cazuri s-a efectuat circumcizie (vezi pct. 4.4).

Infecții ale tractului urinar

Infecții ale tractului urinar au fost mai frecvent raportate pentru canagliflozin 100 mg și 300 mg administrate o dată pe zi (5,9% față de 4,3%), comparativ cu 4,0% pentru placebo. Majoritatea infecțiilor au fost ușoare până la moderate, fără nicio creștere a incidenței reacțiilor adverse grave. Subiecții au răspuns la tratamentele standard, continuând în același timp tratamentul cu canagliflozin.

Fracturi osoase

În cadrul unui studiu cardiovascular efectuat la 4327 de pacienți cu risc cunoscut sau risc crescut de boli cardiovasculare, frecvența fracturilor osoase a fost de 1,6, 1,6, și respectiv 1,1 la 100 pacienți ani de expunere la canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, și respectiv placebo, cu un dezechilibru inițial al fracturilor care apare în decursul primelor 26 de săptămâni de tratament. În alte studii cu canagliflozin la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, în care au fost înrolați aproximativ 5800 de pacienți cu diabet, nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește riscul de fracturi comparativ cu grupul de control. După 104 de săptămâni de tratament, canagliflozin nu a afectat negativ densitatea minerală osoasă.

Grupe specifice de pacienți

Vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani)

Într-o analiză cumulată a opt studii controlate placebo și activ, profilul de siguranță al canagliflozin la pacienții vârstnici a fost, în general, în concordanță cu cel observat la pacienții mai tineri. Pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani au avut o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate hipovolemiei (cum sunt amețelile posturale, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială) cu o incidență de 4,9%, 8,7% și 2,6% pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi, canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi și respectiv grupul de control. Scăderi ale RFGe (-3,6% și -5,2%) au fost raportate pentru canagliflozin 100 mg și respectiv canagliflozin 300 mg, comparativ cu grupul de control (-3,0%) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Metformin

Tabelul 2 prezintă reacțiile adverse clasificate pe ASO și în funcție de categoria de frecvență raportate la pacienții care au utilizat metformin în monoterapie și care nu au fost observate la pacienții tratați cu canagliflozin. Categoriile de frecvență au la bază informațiile disponibile din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru metformin.

Tabelul 2: Frecvența reacțiilor adverse la metformin identificate în cadrul studiilor clinice și din datele disponibile după punerea pe piață

<i>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</i> Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
foarte rare	Acidoză lactică, deficit de vitamina B ₁₂ ^a
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
frecvente	Modificări ale gustului
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
foarte frecvente	Simptome gastro-intestinale ^b
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
foarte rare	Eritem, prurit, urticarie
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
foarte rare	Valori anormale ale testelor funcției hepatice, hepatită

^a Tratamentul pe termen lung cu metformin a fost asociat cu o scădere a absorbției de vitamina B₁₂, care în cazuri foarte rare poate conduce la deficit clinic semnificativ de vitamina B₁₂ (de exemplu anemie megaloblastică).

^b Simptome gastro-intestinale precum greață, vărsături, diaree, dureri abdominale și pierderea apetitului apar cel mai frecvent în timpul inițierii tratamentului și se rezolvă spontan în majoritatea cazurilor.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Canagliflozin

Doze unice de până la 1600 mg de canagliflozin la subiecți sănătoși și canagliflozin 300 mg de două ori pe zi timp de 12 săptămâni la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost în general bine tolerate.

Metformin

Hipoglicemia nu a apărut după administrarea dozelor de până la 85 g de clorhidrat de metformin; deși, în anumite cazuri a apărut acidoza lactică. Supradozajul cu doze ridicate de metformin sau riscuri concomitente pot conduce la acidoză lactică. Acidoza lactică reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital. Hemodializa este cea mai eficientă metodă de eliminare a lactatului și a metformin.

Tratament

În caz de supradozaj cu Vokanamet, se folosesc măsurile suportive obișnuite, de exemplu eliminarea materialului neabsorbit din tractul gastrointestinal, monitorizare clinică și instituirea măsurilor clinice în funcție de starea pacientului. Hemodializa este cea mai eficientă metodă de eliminare a lactatului și a metformin. În timpul unei ședințe de hemodializă cu durata de 4 ore a fost eliminată o cantitate neglijabilă de canagliflozin. Nu se preconizează ca canagliflozin să fie dializabil prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antidiabetice, terapie de asociere cu medicamente hipoglicemiante. Codul ATC: A10BD16

Mecanism de acțiune

Vokanamet combină două medicamente hipoglicemiante cu mecanisme de acțiune diferite și complementare pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacienți cu diabet zaharat de tip 2: canagliflozin, un inhibitor al co-transportorului SGLT2, și clorhidratul de metformin, un compus din clasa biguanidelor.

CANAGLIFLOZIN

Transportorul SGLT2 exprimat în tubulii renali proximali, este responsabil pentru aproape întreaga reabsorbție a glucozei filtrate din lumenul tubular. S-a demonstrat că pacienții cu diabet zaharat prezintă o reabsorbție crescută a glucozei renale care poate contribui în mod persistent la concentrații crescute de glucoză în sânge. Canagliflozin este un inhibitor activ al SGLT2 disponibil pe cale orală. Prin inhibarea SGLT2, canagliflozin reduce reabsorbția de glucoză filtrată și reduce pragul renal al glucozei (RT_G), și, astfel, crește UGE, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 scăzând concentrațiile plasmatiche crescute ale glucozei prin acest mecanism independent de insulină. Creșterea UGE prin inhibarea SGLT2 înseamnă de asemenea o diureză osmotică, cu efect diuretic care conduce la o scădere a tensiunii arteriale sistolice; creșterea UGE are ca rezultat o pierdere de calorii și, prin

urmare, o reducere a greutateii corporale, după cum a fost demonstrat în studiile la pacienți cu diabet zaharat de tip 2.

Acțiunea canagliflozin de creștere a UGE conducând la scăderea directă a glicemiei este independentă de insulină. În studiile clinice cu canagliflozin s-a observat îmbunătățirea evaluării modelului homeostatic pentru funcția celulelor beta (celulele beta HOMA) și îmbunătățirea secreției de insulină de către celulele beta ca răspuns la un test de provocare cu alimente mixte.

În studiile de fază 3, administrarea preprandială de canagliflozin 300 mg a asigurat o reducere mai mare a variațiilor glicemiei postprandiale decât s-a observat în cazul dozei de 100 mg administrată o dată pe zi. Acest efect la doza de 300 mg de canagliflozin se poate datora parțial inhibării locale a SGLT1 intestinal (transportator intestinal important de glucoză) corelat cu concentrații tranzitorii ridicate de canagliflozin în lumenul intestinal înainte de absorbția medicamentului (canagliflozin este un inhibitor al transportorului SGLT1 cu potență redusă). Studiile nu au arătat malabsorbție la glucoză în cazul administrării canagliflozin.

METFORMIN

Metformin este o biguanidă cu efecte antihiperglicemice, scăzând atât glicemia bazală cât și cea postprandială. Nu stimulează secreția de insulină și prin urmare nu determină hipoglicemie.

Metformin poate acționa prin trei mecanisme:

- prin diminuarea producției de glucoză hepatică, prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei
- la nivel muscular, prin creșterea sensibilității la insulină, îmbunătățirea captării și utilizării glucozei la nivel periferic
- și întârzierea absorbției de glucoză la nivel intestinal.

Metformin stimulează sinteza intracelulară de glicogen acționând asupra sintezei glicogenului. Metformin crește capacitatea de transport a transportorilor membranari ai glucozei GLUT-1 și GLUT-4.

La om, independent de acțiunea sa asupra glicemiei, metformin are efecte pozitive asupra metabolismului lipidic. Acest lucru a fost demonstrat la doze terapeutice în cadrul unor studii clinice controlate pe termen mediu sau lung: metformin reduce colesterolul total LDL-C, și nivelul de trigliceride.

Efecte farmacodinamice ale canagliflozin

După administrarea unor doze orale unice și multiple de canagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, au fost observate scăderi dependente de doză ale RT_G și creșteri ale UGE. De la o valoare de pornire a RT_G de aproximativ 13 mmol/l, supresia maximă a mediei RT_G la 24 de ore s-a observat cu doza de 300 mg pe zi, până la aproximativ 4 mmol/l - 5 mmol/l la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în studiile de fază 1, sugerând un nivel scăzut de risc pentru hipoglicemia indusă de tratament. Reducerile RT_G au condus la creșterea UGE la subiecții cu diabet zaharat de tip 2 tratați fie cu 100 mg sau 300 mg de canagliflozin administrat o dată pe zi, variind între 77 g/zi - 119 g/zi în toate studiile de fază 1; UGE observată semnifică o pierdere între 308 kcal /zi -476 kcal /zi. Reducerile RT_G și creșterea UGE au fost susținute pe o perioadă de dozare de 26 săptămâni la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. S-au înregistrat creșteri moderate (în general <400 ml -500 ml) ale volumului urinar zilnic care s-au atenuat pe parcursul mai multor zile de administrare. Excreția urinară de acid uric a fost crescută tranzitor ca urmare a administrării canagliflozin (a crescut cu 19% față de valoarea de la inițiere în ziua 1 și apoi s-a redus la 6% în ziua 2 și la 1% în ziua 13). Acest efect a fost însoțit de o reducere susținută a concentrației serice de acid uric de aproximativ 20%.

Eficacitate și siguranță clinică

Administrarea concomitentă de canagliflozin și metformin a fost studiată la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat cu metformin administrat în monoterapie sau combinat cu alte medicamente hipoglicemizante.

Nu s-au efectuat studii de eficacitate clinică cu Vokanamet; cu toate acestea, bioechivalența Vokanamet comparativ cu canagliflozin și metformin administrate concomitent sub formă de comprimate separate a fost demonstrată la subiecți sănătoși.

CANAGLIFLOZIN

Un număr total de 10285 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au participat la nouă studii clinice controlate, dublu-orb, cu privire la eficacitate și siguranță, desfășurate pentru a evalua efectele canagliflozin asupra controlului glicemic, inclusiv 5151 de pacienți tratați cu canagliflozin în asociere cu metformin. Distribuția rasială a pacienților tratați cu canagliflozin fost de 72% populație albă, 16% populație asiatică, 4% populație de culoare și 8% alte grupuri. O proporție de 16% dintre pacienți au fost hispanici. Aproximativ 58% dintre pacienți au fost de sex masculin. Pacienții au avut o vârstă medie generală de 59,6 de ani (interval între 21 ani și 96 ani), cu 3082 de pacienți ≥ 65 de ani și 510 de pacienți ≥ 75 de ani. 58% dintre pacienți au avut un indice de masă corporală (IMC) ≥ 30 kg/m².

Studiile controlate placebo

Canagliflozin a fost studiat ca tratament combinat cu metformin, tratament combinat cu sulfoniluree, tratament combinat cu metformin și sulfoniluree, tratament combinat cu metformin și pioglitazonă, și ca tratament adjuvant la tratamentul cu insulină și ca monoterapie (tabelul 3). În general, canagliflozin a generat rezultate semnificative din punct de vedere clinic și statistic ($p < 0,001$) comparativ cu placebo în ceea ce privește controlul glicemic, inclusiv hemoglobina glicozilată (HbA_{1c}), procentul de pacienți care au obținut HbA_{1c} $< 7\%$, modificarea față de valoarea inițială a glicemiei à jeun (GJ), și a glicemiei la două ore postprandial (PPG). În plus, s-au observat reduceri ale greutății corporale și ale tensiunii arteriale sistolice, comparativ cu placebo.

Tabelul 3: Rezultate privind eficacitatea din studiile clinice controlate placebo^a

Tratament combinat cu metformin (26 de săptămâni)			
	Canagliflozin + metformin		Placebo + metformin (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA_{1c} (%)			
Valoare inițială (medie)	7,94	7,95	7,96
Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată)	-0,79	-0,94	-0,17
Diferență față de placebo (medie ajustată) (Î 95%)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Greutatea corporală			
Valoare inițială (medie) în kg	88,7	85,4	86,7
Modificarea % față de valoarea inițială (medie ajustată)	-3,7	-4,2	-1,2
Diferență față de placebo (medie ajustată) (Î 95%)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Tratament combinat cu metformin și sulfoniluree (26 de săptămâni)			
	Canagliflozin + metformin și sulfoniluree		Placebo + metformin și sulfoniluree (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (medie)	8,13	8,13	8,12

Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată)	-0,85	-1,06	-0,13
Diferență față de placebo (medie ajustată) (ÎI 95%)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (medie) în kg	93,5	93,5	90,8
Modificarea % față de valoarea inițială (medie ajustată)	-2,1	-2,6	-0,7
Diferență față de placebo (medie ajustată) (ÎI 95%)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Tratament adjuvant la tratamentul cu insulină^d (18 săptămâni)			
	Canagliflozin + insulină		Placebo + insulină (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (medie)	8,33	8,27	8,20
Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată)	-0,63	-0,72	0,01
Diferență față de placebo (medie ajustată) (ÎI 95%)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (medie) în kg	96,9	96,7	97,7
Modificarea % față de valoarea inițială (medie ajustată)	-1,8	-2,3	0,1
Diferență față de placebo (medie ajustată) (ÎI 97,5%)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Populația cu intenție de tratament utilizând ultima observație în studiu înainte de terapia de salvare glicemică.

^b p<0,001 comparativ cu placebo.

^c Nu este cazul.

^d Canagliflozin ca tratament adjuvant la tratamentul cu insulină (cu sau fără alte medicamente care scad glucoza).

Pe lângă studiile prezentate mai sus, rezultatele de eficacitate glicemică observate în cadrul unui sub-studiu cu durata de 18 săptămâni cu tratament combinat cu sulfoniluree și într-un studiu cu durata de 26 de săptămâni cu tratament combinat cu metformin și pioglitazonă au fost în general comparabile cu cele observate în alte studii.

Un studiu dedicat a demonstrat că administrarea concomitentă de canagliflozin 50 mg și 150 mg de două ori pe zi ca tratament combinat împreună cu metformin a generat rezultate clinic și statistic semnificative comparativ cu placebo în ceea ce privește controlul glicemic, inclusiv HbA_{1c}, procentul de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%, modificarea față de valoarea inițială a GJ și reduceri ale greutății corporale, rezultate prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4: Rezultate privind eficacitatea din studiul clinic controlat placebo pentru evaluarea canagliflozin administrat de două ori pe zi^a

	Canagliflozin		Placebo (N=93)
	50 mg de două ori pe zi (N=93)	150 mg de două ori pe zi (N=93)	
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (medie)	7,63	7,53	7,66
Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată)	-0,45	-0,61	-0,01
Diferență față de placebo (medie ajustată) (ÎI 95%)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c

(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (medie) în kg	90,59	90,44	90,37
Modificarea % față de valoarea inițială (medie ajustată)	-2,8	-3,2	-0,6
Diferența față de placebo (medie ajustată) (Î 95%)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Populația cu intenție de tratament utilizând ultima observație în studiu.

^b p<0,001 comparativ cu placebo.

^c Nu este cazul.

^d p=0,013 comparativ cu placebo.

Studii controlate activ

Canagliflozin a fost evaluat în comparație cu glicemipiridă ca tratament combinat cu metformin și în comparație cu sitagliptin ca tratament combinat cu metformin și o sulfoniluree (tabelul 5).

Canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi ca tratament combinat cu metformin a condus la reduceri similare ale HbA_{1c} față de valoarea inițială iar doza de 300 mg a generat reduceri superioare (p<0,05) ale HbA_{1c} în comparație cu glicemipirida, demonstrând astfel non-inferioritatea. Un procent mai mic de pacienți tratați cu canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi (5,6%) și canagliflozin 300 mg (4,9%) au înregistrat cel puțin un episod/eveniment de hipoglicemie pe parcursul celor 52 de săptămâni de tratament comparativ cu grupul tratat cu glicemipiridă (34,2%). Într-un studiu în care canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi a fost comparat cu sitagliptin 100 mg ca tratament combinat cu metformin și o sulfoniluree, canagliflozin a demonstrat non-inferioritate (p<0,05) și o reducere superioară (p<0,05) a HbA_{1c} comparativ cu sitagliptin. Incidența episoadelor/evenimentelor de hipoglicemie cu canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi și sitagliptin 100 mg a fost de 40,7% și respectiv 43,2%. De asemenea, s-au observat îmbunătățiri semnificative ale greutății corporale și scăderi ale tensiunii arteriale sistolice în comparație atât cu glicemipirida cât și cu sitagliptin.

Tabelul 5: Rezultate privind eficacitatea din studiile clinice controlate activ^a

Comparativ cu glicemipirida ca tratament combinat cu metformin (52 de săptămâni)			
	Canagliflozin + metformin		Glicemipiridă (titrată) + metformin (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (medie)	7,78	7,79	7,83
Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată)	-0,82	-0,93	-0,81
Diferență față de glicemipiridă (medie ajustată) (Î 95%)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (medie) în kg	86,8	86,6	86,6
Modificarea % față de valoarea inițială (medie ajustată)	-4,2	-4,7	1,0
Diferență față de glicemipiridă (medie ajustată) (Î 95%)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Comparativ cu sitagliptin ca tratament combinat cu metformin și sulfoniluree (52 de săptămâni)			
	Canagliflozin 300 mg + metformin și sulfoniluree (N=377)		Sitagliptin 100 mg + metformin și sulfoniluree (N=378)
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (medie)	8,12		8,13

Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată)	-1,03	-0,66
Diferență față de sitagliptin (medie ajustată) (ÎI 95%)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Greutatea corporală		
Valoarea inițială (medie) în kg	87,6	89,6
Modificarea % față de valoarea inițială (medie ajustată)	-2,5	0,3
Diferență față de sitagliptin (medie ajustată) (ÎI 95%)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c

^a Populația cu intenție de tratament utilizând ultima observație în studiu înainte de terapia de salvare glicemică.

^b p<0,05.

^c Nu este cazul.

^d p<0,001.

Categorii speciale de pacienți

În două studii desfășurate la categorii speciale de pacienți (pacienți vârstnici și pacienți cu risc sau cu risc crescut de boli cardiovasculare), canagliflozin a fost adăugat la tratamentele antidiabetice stabile curente ale pacienților (dietă, monoterapie sau tratament combinat).

Pacienți vârstnici

Un număr total de 714 pacienți cu vârsta ≥ 55 de ani și ≤ 80 de ani (227 pacienți cu vârsta între 65 de ani și < 75 de ani și 46 pacienți cu vârsta între 75 de ani și < 80 de ani) care aveau un control glicemic inadecvat prin tratamentul antidiabetic la momentul respectiv (medicamente care scad concentrația plasmatică a glucozei și/sau dietă și exerciții fizice) au participat la un studiu dublu-orb, controlat placebo pe o perioadă de 26 de săptămâni. S-au observat modificări statistice semnificative (p<0,001) față de valoarea inițială a HbA_{1c} și comparativ cu placebo de -0,57% și respectiv -0,70% pentru doza de 100 mg și respectiv 300 mg administrate o dată pe zi. (vezi pct. 4,2 și 4,8).

Glicemia în condiții de repaus alimentar

În patru studii controlate placebo, tratamentul cu canagliflozin ca monoterapie sau tratament combinat cu unul sau două medicamente care scad concentrația plasmatică a glucozei a avut ca rezultat modificări medii ale glicemiei în condiții de repaus alimentar față de valoarea inițială comparativ cu placebo între -1,2 mmol/l și -1,9 mmol/l pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și respectiv între -1,9 mmol/l și -2,4 mmol/l pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi. Aceste reduceri au fost susținute pe perioada tratamentului și aproape maxime după prima zi de tratament.

Glicemia postprandială

Utilizând un test de provocare cu alimente mixte, canagliflozin ca monoterapie sau ca terapie adjuvantă la unul sau două medicamente orale care scad concentrația plasmatică a glucozei a redus glicemia postprandială (GPP) față de valoarea inițială și comparativ cu placebo între -1,5 mmol/l și -2,7 mmol/l pentru canagliflozin 100 mg administrat o dată pe zi și respectiv între -2,1 mmol/l și -3,5 mmol/l pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi, datorită reducerilor glicemiei preprandiale și reducerii variațiilor glicemiei postprandiale.

Greutatea corporală

Canagliflozin 100 mg și 300 mg administrat o dată pe zi ca monoterapie și ca tratament combinat cu una sau cu două molecule împreună cu metformin a avut ca rezultat reduceri procentuale a greutateii corporale statistice semnificative ale procentajului greutateii corporale la 26 de săptămâni comparativ cu placebo. În două studii controlate activ, cu durata de 52 de săptămâni care au evaluat canagliflozin în comparație cu glicemipiridă și sitagliptin, reducerile medii procentuale a greutateii corporale susținute și semnificative statistic pentru canagliflozin ca tratament combinat la metformin au fost de -4,2% și -4,7% pentru canagliflozin 100 mg și respectiv 300 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu tratamentul combinat cu glicemipiridă și metformin (1,0%) și -2,5% pentru canagliflozin 300 mg administrat o dată pe zi combinat cu metformin și o sulfoniluree comparativ cu sitagliptin combinat cu metformin și sulfoniluree (0,3%).

La un subset de pacienți (N=208) din studiul controlat activ cu tratament combinat cu metformin la care s-au efectuat investigații de tip densitometrie prin absorbtometrie duală cu raze X (DXA) și tomografie computerizată abdominală (CT) pentru a evalua compoziția corporală s-a demonstrat că aproximativ două treimi din pierderea în greutate obținută cu canagliflozin s-a datorat pierderii masei adipoase inclusiv pierderilor similare de țesut adipos subcutanat visceral și abdominal. Două sute unsprezece (211) pacienți din studiul clinic desfășurat la pacienți vârstnici au participat la substudiul pentru evaluarea compoziției corporale folosind analiza DXA a compoziției corporale. Acesta a demonstrat că aproximativ două treimi din pierderea în greutate asociată cu canagliflozin s-a datorat pierderii de masă adipoasă comparativ cu placebo. Nu au existat modificări semnificative ale densității osoase în regiunea trabeculară și corticală.

Siguranta cardiovasculară

O meta-analiză pre-specificată, interimară s-a efectuat în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare majore adjuocate din studiile clinice de fază 2 și 3 la 9632 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, inclusiv 4327 de pacienți (44,9%) cu boli cardiovasculare sau care aveau un risc crescut de boli cardiovasculare care au participat la un studiu cardiovascular în curs de desfășurare. Rata de risc pentru criteriul compozit final principal (intervalul de timp până la evenimentul de tip deces cardiovascular, accident vascular cerebral non-fatal, infarct miocardic non-fatal și angină instabilă care necesită spitalizare) pentru canagliflozin (ambele doze cumulate) față de comparatori combinați activ și placebo a fost de 0,91 (ÎI 95%: 0,68; 1,22); prin urmare, nu au existat dovezi în privința creșterii riscului cardiovascular cu canagliflozin față de comparatori. Rata de risc a fost similară pentru canagliflozin în dozele de 100 mg și 300 mg, administrate o dată pe zi.

Tensiunea arterială

În cadrul unei analize a patru studii controlate placebo, cu durata de 26 de săptămâni (N=2313), tratamentul cu canagliflozin 100 mg și 300 mg administrat o dată pe zi a avut ca rezultat reduceri medii ale tensiunii arteriale sistolice de -3,9 mmHg și respectiv -5,3 mmHg, în comparație cu placebo (-0,1 mmHg) și un efect mai mic asupra tensiunii arteriale diastolice cu o modificare medie de -2,1 mmHg și -2,5 mmHg pentru canagliflozin 100 mg și respectiv 300 mg administrat o dată pe zi, comparativ cu placebo (-0,3 mmHg). Nu a existat nicio modificare notabilă a ritmului cardiac.

Pacienți cu o valoare inițială a HbA_{1c} > 10% și ≤ 12%

Un substudiu la pacienți cu o valoare inițială a HbA_{1c} > 10% și ≤ 12% la care s-a administrat canagliflozin ca monoterapie a avut ca rezultat reduceri de -2,13% și -2,56% față de valoarea inițială a HbA_{1c} (neajustată față de placebo) pentru canagliflozin 100 mg și respectiv 300 mg administrat o dată pe zi.

METFORMIN

Studiul prospectiv randomizat (UKPDS) a stabilit beneficiul pe termen lung al controlului glicemic intensiv la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. Analiza rezultatelor la pacienții supraponderali tratați cu metformin după eșecul tratamentului doar prin dietă a indicat:

- o reducere semnificativă a riscului absolut de orice complicații asociate diabetului zaharat în grupul de tratament cu metformin (29,8 evenimente/1000 pacient-ani) *comparativ cu* tratamentul doar prin dietă (43,3 evenimente/1000 pacient-ani), $p=0,0023$, și *comparativ cu* grupurile combinate de monoterapie cu sulfoniluree și insulină (40,1 evenimente/1000 pacient-ani), $p=0,0034$
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate asociată diabetului: metformin 7,5 evenimente/1000 pacient-ani, tratament doar prin dietă 12,7 evenimente/1000 pacient-ani, $p=0,017$
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate globală: metformin 13,5 evenimente/1000 pacient-ani *comparativ cu* tratament doar prin dietă 20,6 evenimente/1000 pacient-ani, ($p=0,011$), și *comparativ cu* grupurile combinate de monoterapie cu sulfoniluree și insulină 18,9 evenimente/1000 pacient-ani ($p=0,021$)

- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformin 11 evenimente/1000 pacient-ani, tratament doar prin dietă 18 evenimente/1000 pacient-ani, (p=0,01).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu canagliflozin la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

VOKANAMET

Studiile de bioechivalență la subiecți sănătoși au demonstrat că Vokanamet, comprimate combinate de 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg, și 150 mg/1000 mg este bioechivalent cu administrarea concomitentă a dozelor corespunzătoare de canagliflozin și metformin sub formă de comprimate separate.

Administrarea Vokanamet 150 mg/1000 mg împreună cu alimente nu a adus nicio modificare în ceea ce privește expunerea totală la canagliflozin. Nu a existat nicio modificare a ASC pentru metformin; cu toate acestea, media concentrației plasmatice maxime a metformin a scăzut cu 16% în contextul administrării împreună cu alimente. S-a observat prelungirea timpului până la obținerea concentrației plasmatice maxime pentru ambele componente (2 ore pentru canagliflozin și 1 oră pentru metformin) în cazul administrării împreună cu alimente. Este puțin probabil ca aceste modificări să aibă relevanță clinică. Deoarece se recomandă ca metformin să se administreze în timpul mesei pentru a reduce incidența reacțiilor adverse gastro-intestinale, se recomandă ca Vokanamet să se administreze în timpul mesei pentru a reduce intolerabilitatea gastro-intestinală asociată cu metformin.

CANAGLIFLOZIN

Farmacocinetica canagliflozin este în principal similară la subiecții sănătoși și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. După administrarea orală a unei doze unice de 100 mg și 300 mg la subiecți sănătoși, canagliflozin a fost absorbit rapid, concentrațiile plasmatice maxime (T_{max} mediană) atingându-se în decurs de 1- 2 ore după administrarea dozei. C_{max} și ASC plasmatic al canagliflozin au crescut proporțional cu doza de la 50 mg la 300 mg. Timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) (exprimat ca medie \pm deviația standard) a fost de $10,6 \pm 2,13$ ore și de $13,1 \pm 3,28$ ore pentru doza de 100 mg și respectiv doza de 300 mg. Starea de echilibru s-a atins după 4 - 5 zile de administrare o dată pe zi a unei doze de canagliflozin între 100 mg și 300 mg. Canagliflozin nu prezintă o farmacocinetică dependentă de timp, iar acumularea plasmatică a fost de până la 36% în urma unor doze multiple de 100 mg și 300 mg.

Absorbție

Biodisponibilitatea orală absolută medie a canagliflozin este de aproximativ 65%. Administrarea canagliflozin concomitent cu alimente cu conținut crescut de grăsimi nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii canagliflozin; prin urmare, canagliflozin se poate administra cu sau fără alimente. (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Volumul mediu la starea de echilibru (V_d) a canagliflozin în stare de echilibru în urma unei perfuzii intravenoase unice la subiecți sănătoși a fost de 119 litri, sugerând o distribuție extensivă în țesuturi. Canagliflozin se leagă în procent semnificativ de proteinele plasmatice (99%), în principal de albumină. Legarea de proteine este independentă de concentrațiile plasmatice ale canagliflozin. Legarea de proteinele plasmatice nu este modificată semnificativ la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Metabolizare

O-glucuronoconjugarea este principala cale de eliminare metabolică a canagliflozin, care este în principal glucuronidat de UGT1A9 și UGT2B4 la doi metaboliți O-glucuronid inactivi. La om, metabolizarea canagliflozin mediată de CYP3A4 (oxidativă) este minimă (aproximativ 7%).

În studiile *in vitro*, canagliflozin nu a avut efect inhibitor asupra citocromului P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, sau CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, și nici efect inductor asupra CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 la concentrații mai mari decât cele terapeutice. Nu s-a observat nici un efect clinic relevant asupra CYP3A4 *in vivo* (vezi pct. 4.5).

Eliminare

După administrarea unei doze orale unice de canagliflozin [¹⁴C] la subiecți sănătoși, un procent de 41,5%, 7,0% și 3,2% din doza radioactivă administrată a fost recuperat în fecale sub formă de canagliflozin, un metabolit hidroxilat și respectiv un metabolit O-glucuronoconjugat. Circuitul enterohepatic al canagliflozin a fost neglijabil.

Aproximativ 33% din doza radioactivă administrată a fost excretată în urină, în principal ca metaboliți ai O-glucuronidării (30,5%). Mai puțin de 1% din doză a fost excretată nemodificată în urină sub formă de canagliflozin. Clearance-ul renal al dozelor de canagliflozin de 100 mg și 300 mg a variat între 1,30 ml/min și 1,55 ml/min.

Canagliflozin este o substanță cu clearance scăzut, cu un clearance sistemic mediu de aproximativ 192 ml/min la subiecții sănătoși, în urma administrării intravenoase.

Categorii speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Un studiu deschis cu doză unică a evaluat farmacocinetica canagliflozin 200 mg la subiecți cu diverse grade de insuficiență renală (clasificate folosind ClCr pe baza ecuației Cockcroft-Gault) în comparație cu subiecți sănătoși. Studiul a inclus 8 subiecți cu funcție renală normală (ClCr ≥ 80 ml/min), 8 subiecți cu insuficiență renală ușoară (ClCr între 50 ml/min și <80 ml/min), 8 subiecți cu insuficiență renală moderată (ClCr între 30 ml/min și <50 ml/min) și 8 subiecți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) precum și 8 subiecți cu boală renală în stadiu terminal (BRST), tratați prin hemodializă.

C_{max} al canagliflozin a crescut moderat cu 13%, 29%, și 29% la subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și respectiv severă, dar nu și la subiecții hemodializați. Comparativ cu subiecții sănătoși, ASC plasmatic al canagliflozin a crescut cu aproximativ 17%, 63%, și 50% la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și respectiv severă, dar a fost similară la subiecții cu BRST și la subiecții sănătoși.

Canagliflozin a fost îndepărtat prin hemodializă în proporție neglijabilă.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, raportul mediei geometrice pentru C_{max} și ASC_∞ ale canagliflozin au fost de 107% și respectiv 110% la subiecții cu scor Child-Pugh clasa A (insuficiență hepatică ușoară) și 96% și respectiv 111%, la subiecții cu insuficiență hepatică (moderată) cu scor Child Pugh clasa B după administrarea unei doze unice de 300 mg de canagliflozin.

Aceste diferențe nu sunt considerate a fi semnificative clinic.

Vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani)

Vârsta nu a avut niciun efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii canagliflozin pe baza unei analize farmacocinetice populaționale (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii pentru caracterizarea farmacocineticii canagliflozin la copii și adolescenți.

Alte categorii speciale de pacienți

Farmacogenetică

Atât UGT1A9 cât și UGT2B4 sunt supuse polimorfismului genetic. Într-o analiză cumulată a datelor clinice, creșteri ale ASC pentru canagliflozin de 26% au fost observate la subiecții cu alelele UGT1A9*1/*3 și, respectiv, 18% la alelele UGT2B4*2/*2. Nu se așteaptă ca aceste creșteri ale expunerii la canagliflozin să fie relevante clinic. Efectul caracterului homozigot (UGT1A9*3, frecvența < 0,1%) este probabil mai marcat, însă nu a fost investigat.

Sexul, rasa/etnia sau indicele de masă corporală nu au avut niciun efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii canagliflozin pe baza unei analize farmacocinetice populaționale.

METFORMIN

Absorbție

În urma administrării unei doze orale de clorhidrat de metformin comprimate, C_{max} este atinsă în aproximativ 2,5 ore (T_{max}). Biodisponibilitatea absolută a unui comprimat de 500 mg sau 850 mg clorhidrat de metformin este de aproximativ 50-60 % la subiecți sănătoși. După o doză orală, fracția neabsorbită recuperată în materiile fecale a fost între 20-30 %.

În urma administrării pe cale orală, absorbția metformin este saturabilă și incompletă. Se presupune că farmacocinetica absorbției metformin este neliniară.

La dozele și schemele de tratament recomandate pentru metformin, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 24-48 de ore și sunt în general sub 1 $\mu\text{g/ml}$. În studiile clinice controlate, C_{max} ale metformin nu au depășit 5 $\mu\text{g/ml}$, chiar și la doze maxime.

Alimentele scad gradul absorbției și întârzie ușor absorbția metformin. După administrarea orală a unui comprimat de 850 mg, s-au observat o concentrație plasmatică maximă mai mică cu 40 %, o reducere cu 25% a ASC și o prelungire cu 35 de minute a timpului până la atingerea concentrației plasmatice maxime. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestor observații.

Distribuție

Legarea la proteinele plasmatice este neglijabilă. Metformin se distribuie în eritrocite. Concentrația sanguină maximă este mai mică decât concentrația plasmatică maximă și se obține aproximativ în același timp. Eritrocitele reprezintă cel mai probabil, un al doilea compartiment de distribuție. V_d mediu variază între 63-276 litri.

Metabolizare

Metformin este excretat nemodificat în urină. Nu au fost identificați metaboliți la om.

Eliminare

Clearance-ul renal al metformin este > 400 ml/min, indicând că eliminarea clorhidratului de metformin se realizează prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După o doză orală, timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare aparent este de aproximativ 6,5 ore.

Când funcția renală este afectată, clearance-ul renal scade proporțional cu cel al creatininei și astfel timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit, determinând concentrații crescute de metformin în plasmă.

Copii și adolescenți

Studiu cu doză unică: După doze unice de clorhidrat de metformin 500 mg, pacienții copii și adolescenți au demonstrat un profil farmacocinetic similar cu cel observat la adulți sănătoși.

Studiu cu doze multiple: Datele sunt limitate la un singur studiu. După administrarea repetată a dozei de 500 mg de două ori pe zi timp de 7 zile la pacienți copii și adolescenți, valoarea cea mai mare a C_{max} și ASC_{0-t} s-au redus cu aproximativ 33 % și 40 %, respectiv față de adulți diabetici care au utilizat doze repetate de 500 mg de două ori pe zi timp de 14 zile. Deoarece doza este stabilită individual pe baza controlului glicemic, această constatare are o relevanță clinică limitată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Canagliflozin

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea.

Canagliflozin nu a arătat efecte asupra funcției de reproducere și dezvoltarea embrionară timpurie la expuneri la șobolan de până la 19 ori mai mari decât expunerea la om, la doza maximă recomandată la om (DMRO).

Într-un studiu privind dezvoltarea embrion-fetală efectuat la șobolani, osificarea tardivă a metatarsienelor a fost observată pentru expuneri sistemice de 73 de ori și de 19 ori mai mari decât expunerea clinică asociată dozelor de 100 mg și de 300 mg. Nu se cunoaște dacă osificarea tardivă poate fi atribuită efectelor canagliflozin asupra homeostaziei calciului observate la șobolani adulți.

În cadrul unui studiu de evaluare a dezvoltării pre- și postnatale, canagliflozin administrat la femele de șobolani din ziua a-6-a de gestație până în ziua 20 de alăptare a condus la scăderea greutatei corporale a puilor de sex masculin și feminin, la doze toxice pentru mamă > 30 mg/kg/zi (expuneri $\geq 5,9$ ori față de expunerea umană la canagliflozin la doza maximă recomandată la om [DMRO]). Toxicitatea maternă s-a limitat la scăderea greutatei corporale.

Un studiu la șobolani tineri cărora li s-a administrat canagliflozin din ziua 1 până în ziua 90 post-natal nu a demonstrat sensibilitate crescută față de efectele observate la șobolani adulți. Cu toate acestea, dilatația pelvisului renal a fost observată cu un „No Observed Effect Level (Nivel fără efect observat)” (NOEL) la expuneri de 2,4 ori și 0,6 ori expunerile clinice la doza de 100 mg și respectiv 300 mg și nu a revenit complet în perioada de recuperare de aproximativ o lună. Modificările renale persistente la șobolanii tineri pot fi cel mai probabil atribuite capacității reduse a rinichiului în dezvoltare al șobolanului tânăr să gestioneze creșterea volumului de urină determinat de canagliflozin, deoarece maturizarea funcțională a rinichiului de șobolan continuă până la vârsta de 6 săptămâni.

Într-un studiu cu durata de 2 ani la doze de 10, 30 și 100 mg/kg, canagliflozin nu a crescut incidența tumorilor la șoareci masculi și femele. Cea mai mare doză de 100 mg/kg, reprezenta de până la 14 ori doza clinică de 300 mg, pe baza expunerii ASC. Canagliflozin a crescut incidența tumorilor testiculare cu celule Leydig la șobolanii masculi la toate dozele testate (10, 30 și 100 mg/kg); cea mai mică doză de 10 mg/kg, reprezenta de aproximativ 1,5 ori doza clinică de 300 mg, pe baza expunerii ASC. Dozele mai mari de canagliflozin (100 mg/kg) administrate la șobolani masculi și femele au crescut incidența feocromocitomului și a tumorilor renale tubulare. Pe baza expunerii ASC, nivelul la care NOEL de 30 mg/kg/zi pentru feocromocitom și tumori renale tubulare este de aproximativ 4,5 ori expunerea la doza clinică zilnică de 300 mg. Pe baza studiilor mecaniciste preclinice și clinice, tumorile celulelor Leydig, tumorile renale tubulare și feocromocitomul sunt considerate a fi specifice șobolanilor. Tumorile renale tubulare și feocromocitomul induse de canagliflozin la șobolani sunt aparent cauzate de malabsorbția carbohidraților ca o consecință a activității canagliflozin de inhibare a SGLT1 intestinal la șobolani, studiile clinice mecaniciste nu au demonstrat la om un sindrom de malabsorbție de carbohidrați la doze de canagliflozin de până la 2 ori doza clinică maximă recomandată. Tumorile celulelor Leydig sunt asociate cu o creștere a hormonului luteinizant (LH),

care este un mecanism cunoscut de formare a tumorilor celulelor Leydig la șobolani. Într-un studiu clinic cu durata de 12 săptămâni, LH nestimulat nu a crescut la pacienții de sex masculin tratați cu canagliflozin.

Metformin

Datele non-clinice nu indică niciun pericol special pentru om pe baza studiilor convenționale privind siguranța, farmacologia, toxicitatea în urma dozelor repetate, genotoxicitatea, potențialul carcinogen și fertilitatea.

Evaluarea riscului asupra mediului: nu se anticipează niciun impact asupra mediului ca urmare a utilizării clinice a oricăreia dintre substanțele active ale Vokanamet, canagliflozin sau metformin.

Canagliflozin/Metformin

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea embrio-fetală la șobolani, monoterapia cu metformin (300 mg/kg/zi) a avut ca rezultat osificare incompletă/inexistentă, în timp ce monoterapia cu canagliflozin (60 mg/kg/zi) nu a avut niciun efect. Atunci când s-a administrat canagliflozin/metformin la doza de 60/300 mg/kg/zi (nivel al expunerii de 11 și 13 ori mai mare decât expunerea clinică pentru canagliflozin și respectiv metformin, la dozele de 300/2000 mg), efectele au fost mai pronunțate comparativ cu monoterapia cu metformin.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Hipromeloză
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

150 mg/1000 mg:
Macrogol (3350)
Polivinil alcool
Talc
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fier (E172)
Oxid negru de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din PEÎD cu sistem de închidere securizat pentru copii, sigiliu și desicant.
Flaconul conține 20 sau 60 comprimate filmate.

Mărimi de ambalaj:

1 x 20 comprimate filmate

1 x 60 comprimate filmate

180 (3 x 60) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

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

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 Aprilie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vokanamet 50 mg/850 mg comprimate filmate
Vokanamet 50 mg/1000 mg comprimate filmate
Vokanamet 150 mg/850 mg comprimate filmate
Vokanamet 150 mg/1000 mg comprimate filmate
canagliflozin/clorhidrat de metformin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un comprimat filmat conține canagliflozin hemihidrat, echivalent cu canagliflozin 50 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.

Un comprimat filmat conține canagliflozin hemihidrat, echivalent cu canagliflozin 50 mg și clorhidrat de metformin 1000 mg.

Un comprimat filmat conține canagliflozin hemihidrat, echivalent cu canagliflozin 150 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.

Un comprimat filmat conține canagliflozin hemihidrat, echivalent cu canagliflozin 150 mg și clorhidrat de metformin 1000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

20 comprimate filmate
60 comprimate filmate
60 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi vândut separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare pe cale orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

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

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vokanamet 50 mg/850 mg comprimate filmate
Vokanamet 50 mg/1000 mg comprimate filmate
Vokanamet 150 mg/850 mg comprimate filmate
Vokanamet 150 mg/1000 mg comprimate filmate
canagliflozin/clorhidrat de metformin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un comprimat filmat conține canagliflozin hemihidrat, echivalent cu canagliflozin 50 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.

Un comprimat filmat conține canagliflozin hemihidrat, echivalent cu canagliflozin 50 mg și clorhidrat de metformin 1000 mg.

Un comprimat filmat conține canagliflozin hemihidrat, echivalent cu canagliflozin 150 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.

Un comprimat filmat conține canagliflozin hemihidrat, echivalent cu canagliflozin 150 mg și clorhidrat de metformin 1000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

20 comprimate filmate
60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare pe cale orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETĂ (ambalaj multiplu)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vokanamet 50 mg/850 mg comprimate filmate
Vokanamet 50 mg/1000 mg comprimate filmate
Vokanamet 150 mg/850 mg comprimate filmate
Vokanamet 150 mg/1000 mg comprimate filmate
canagliflozin/clorhidrat de metformin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un comprimat filmat conține canagliflozin hemihidrat, echivalent cu canagliflozin 50 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.

Un comprimat filmat conține canagliflozin hemihidrat, echivalent cu canagliflozin 50 mg și clorhidrat de metformin 1000 mg.

Un comprimat filmat conține canagliflozin hemihidrat, echivalent cu canagliflozin 150 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.

Un comprimat filmat conține canagliflozin hemihidrat, echivalent cu canagliflozin 150 mg și clorhidrat de metformin 1000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 180 (3 cutii a 60) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare pe cale orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

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

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Vokanamet 50 mg/850 mg comprimate filmate
Vokanamet 50 mg/1000 mg comprimate filmate
Vokanamet 150 mg/850 mg comprimate filmate
Vokanamet 150 mg/1000 mg comprimate filmate

canagliflozin/clorhidrat de metformin

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Vokanamet și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Vokanamet
3. Cum să luați Vokanamet
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vokanamet
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Vokanamet și pentru ce se utilizează

Vokanamet conține două substanțe active diferite, canagliflozin și metformin. Acestea sunt două medicamente care acționează împreună pe căi diferite pentru scăderea concentrației de glucoză din sânge (zahăr) la adulții cu diabet zaharat de tip 2.

Acest medicament se poate utiliza singur sau împreună cu alte medicamente pe care le puteți folosi în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 (precum insulină, un inhibitor de DPP-4 [precum sitagliptin, saxagliptin, sau linagliptin], o sulfoniluree [precum glimepiridă sau glipizidă], sau pioglitazonă) care scad concentrația de zahăr din sânge. Este posibil ca deja să luați unul sau mai multe din aceste medicamente ca parte a tratamentului pentru diabet de tip 2. Vokanamet este utilizat atunci când concentrația zahărului din sânge nu poate fi controlată adecvat numai de către metformin sau împreună cu alte medicamente antidiabetice. În cazul în care luați deja atât canagliflozin și metformin sub formă de comprimate individuale, Vokanamet le poate înlocui printr-un singur comprimat.

Este important să respectați în continuare recomandările legate de dietă și exercițiile fizice pe care le-ați primit de la medicul sau asistenta dumneavoastră.

Ce este diabetul zaharat de tip 2?

Diabetul zaharat de tip 2 este o afecțiune în care organismul dumneavoastră nu produce suficientă insulină, iar insulina produsă de organismul dumneavoastră nu acționează pe cât de bine ar trebui. De asemenea, este posibil ca organismul dumneavoastră să producă prea mult zahăr. Când se întâmplă

acest lucru, zahărul (glucoza) se acumulează în sânge, ceea ce poate conduce la afecțiuni medicale grave precum boli de inimă, afecțiuni renale, orbire și amputare.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Vokanamet

Nu luați Vokanamet:

- dacă sunteți alergic la canagliflozin, metformin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți probleme cu rinichii sau cu ficatul
- dacă aveți o infecție severă
- dacă ați pierdut o cantitate mare de apă din corp (deshidratare), de exemplu, datorită diareei de durată sau severă sau dacă ați vomitat de mai multe ori la rând
- dacă aveți comă pre-diabetică
- dacă aveți cetoacidoză diabetică (o complicație a diabetului cu glicemie crescută, scădere rapidă în greutate, senzație de rău [greață], sau stare de rău [vărsături])
- dacă ați avut recent un infarct miocardic sau dacă aveți probleme grave cu circulația sângelui, cum ar fi un „atac” sau dificultăți de respirație
- dacă consumați alcool în exces (fie în fiecare zi sau ocazional)
- dacă vă cunoașteți sau ați manifestat recent insuficiență cardiacă.

Atenționări și precauții

Înainte să luați acest medicament și în timpul tratamentului, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- despre ceea ce puteți face pentru a preveni deshidratarea
- dacă aveți diabet zaharat tip 1 (organismul dumneavoastră nu produce deloc insulină). Vokanamet nu trebuie utilizat în tratamentul acestei afecțiuni
- dacă vă confrunțați cu o pierdere rapidă în greutate, stare de rău sau vărsături, dureri abdominale, sete excesivă, respirație rapidă și profundă, confuzie, somnolență sau oboseală neobișnuită, respirație cu miros dulceag, gust dulce sau metalic în gură, sau modificarea mirosului urinei sau transpirației, adresați-vă imediat unui medic sau prezentați-vă la cel mai apropiat spital. Aceste simptome pot fi un semn de „cetoacidoză diabetică” - o problemă ce poate apărea în cazul diabetului din cauza creșterii concentrației de „corpi cetonic” în urină sau sânge, creștere observată la analize. Riscul de a dezvolta cetoacidoză diabetică poate crește în condiții de repaus alimentar prelungit, consum excesiv de alcool etilic, deshidratare, reducerea bruscă a dozei de insulină, sau creșterea necesarului de insulină din cauza unei intervenții chirurgicale majore sau a unor boli grave.
- dacă ați avut vreodată boli de inimă grave sau dacă ați avut un accident cerebral vascular
- dacă sunteți în tratament cu medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale (anti-hipertensive) sau dacă ați avut vreodată tensiune arterială mică (hipotensiune). Găsiți mai multe informații la punctul „Vokanamet împreună cu alte medicamente”.

Funcția renală

Funcția renală va fi testată folosind o analiză de sânge înainte de a începe și în timpul tratamentului cu acest medicament.

Fiți atenți la reacții adverse

Acidoza lactică reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital. Dacă prezentați unele din semnele de acidoză lactică ce includ senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături), dureri de stomac, slăbiciune severă, crampe musculare, scădere inexplicabilă în greutate, respirație rapidă sau senzație de frig sau disconfort, **opriți imediat tratamentul cu Vokanamet și adresați-vă unui medic sau mergeți imediat la cel mai apropiat spital.** Vezi pct. 4.

Operații și radiografii

Spuneți medicului dumneavoastră că luați Vokanamet dacă urmează să efectuați:

- o operație sub anestezie generală, rahianestezie sau anestezie peridurală. S-ar putea să fie nevoie să întrerupeți tratamentul cu Vokanamet timp de două zile înainte și după operație.

- o radiografie pentru care vi se va injecta o substanță de contrast. Va fi nevoie să întrerupeți tratamentul cu Vokanamet înainte sau la momentul efectuării radiografiei și ulterior timp de 2 sau mai multe zile. Înainte să luați din nou Vokanamet, trebuie să vi se evalueze funcția renală.

Medicul dumneavoastră va decide dacă aveți nevoie de orice alt tratament pentru controlul glicemiei în perioada în care opriți tratamentul cu Vokanamet. Este important să urmați cu atenție instrucțiunile primite de la medicul dumneavoastră.

Glucosa urinară

Datorită modului de acțiune al canagliflozin, în timpul tratamentului cu acest medicament se vor obține rezultate pozitive la testele pentru depistarea prezenței zahărului (glucozei) în urină.

Copii și adolescenți

Vokanamet nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Vokanamet împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, deoarece acest medicament poate afecta modul de acțiune al unor medicamente. De asemenea, unele medicamente pot afecta modul de acțiune al acestui medicament.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- insulina sau o sulfonilureea (precum glimepiridă sau glipizidă) pentru diabet zaharat – medicul dumneavoastră ar putea decide să vă reducă doza pentru a evita ca valorile de zahăr din sânge să scadă prea mult (hipoglicemie)
- medicamente utilizate pentru scăderea valorilor tensiunii arteriale (anti-hipertensive), inclusiv diuretice (medicamente folosite pentru a elimina cantitățile excesive de apă din organism, cunoscute și ca medicamente pentru eliminarea apei) deoarece și acest medicament poate determina scăderea tensiunii arteriale prin eliminarea cantităților prea mari de apă din organism. Semnele posibile ale eliminării unei cantități excesive de lichide din organism sunt enumerate la pct. 4 în paragraful „Deshidratare”.
- sunătoare (un remediu din plante pentru tratamentul depresiei)
- carbamazepină, fenitoină sau fenobarbital (medicamente folosite pentru a controla crizele convulsive)
- efavirenz sau ritonavir (un medicament folosit în tratamentul infecției HIV)
- rifampicină (un antibiotic folosit în tratamentul tuberculozei)
- colestiramină (un medicament utilizat pentru scăderea valorilor de colesterol din sânge). Vezi pct. 3, „Cum să luați acest medicament”.
- digoxină sau digitoxină (medicamente folosite pentru anumite probleme de inimă). Poate fi necesară verificarea concentrației de digoxină sau de digitoxină din sânge dacă sunt luate împreună cu Vokanamet.
- dabigatran (medicament anticoagulant care reduce riscul de formare a cheagurilor de sânge)
- medicamente ce conțin alcool, vezi pct. „Vokanamet împreună cu alcool”
- agenți de contrast pe bază de iod (medicamente utilizate în timpul unei radiografii). Vezi pct. „Operații și radiografii”.
- cimetidină (medicament utilizat în tratamentul problemelor de stomac)
- corticosteroizi (utilizați în tratamentul mai multor afecțiuni, cum este inflamația severă a pielii sau în astm bronșic) care se administrează pe gură, injectabil sau prin inhalare
- beta-2 agoniști (cum este salbutamol sau terbutalina) utilizați în tratamentul astmului bronșic.

Vokanamet împreună cu alcool

Evitați consumul unei cantități mari de alcool sau utilizarea medicamentelor ce conțin alcool atunci când luați acest medicament, deoarece există un risc crescut de acumulare a acidului lactic în sânge (acidoză lactică) în cazul în care consumați prea mult alcool. Acest lucru este mai probabil să se întâmple dacă sunteți deja în repaus alimentar, suferiți de malnutriție sau aveți probleme cu ficatul. Vezi pct. „Fiți atent la reacții adverse” și pct. 4.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Canagliflozin, unul din componentele Vokanamet nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metoda cea mai bună de a vă controla glicemia fără Vokanamet imediat ce aflați că sunteți gravidă.

Nu trebuie să luați acest medicament dacă alăptați. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă să întrerupeți tratamentul cu acest medicament sau să întrerupeți alăptarea.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Vokanamet nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule, de a merge pe bicicletă și de a folosi unelte sau utilaje. Cu toate acestea, au fost raportate amețeli sau confuzie, care pot afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, de a merge pe bicicletă sau de a folosi unelte sau utilaje.

Administrarea Vokanamet împreună cu alte medicamente pentru diabet numite sulfoniluree (cum sunt glimepirida sau glipizida) sau insulina poate crește riscul de scădere a concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemie). Semnele includ vedere încețoșată, furnicături la nivelul buzelor, tremurături, transpirație, paloare, schimbare a dispoziției, sau o stare de anxietate sau confuzie. Acest lucru poate afecta capacitatea de a conduce, de a merge cu bicicleta și de a folosi orice unelte sau utilaje. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți orice semne de scădere a valorilor glicemiei.

3. Cum să luați Vokanamet

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât trebuie să luați

- Doza de Vokanamet este de un comprimat în fiecare zi.
- Concentrația de Vokanamet pe care o veți lua depinde de afecțiunea dumneavoastră și de doza de canagliflozin și metformin necesară pentru controlul glicemiei.
- Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza adecvată pentru dumneavoastră.

Utilizarea acestui medicament

- Înghițiți comprimatul întreg cu cel puțin o jumătate de pahar cu apă.
- Este cel mai bine să luați comprimatul în timpul unei mese, deoarece astfel veți reduce șansele de a face o indigestie
- Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi. Astfel vă veți aminti să îl luați.
- Dacă medicul dumneavoastră v-a prescris acest medicament împreună cu orice medicament pentru scăderea colesterolului, cum este colestiramina, trebuie să luați acest medicament cel puțin 1 oră înainte sau cu 4 ore până la 6 ore după medicamentul pentru scăderea colesterolului.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie Vokanamet împreună cu alt medicament care scade glucoza. Nu uitați că trebuie să luați toate medicamentele conform instrucțiunilor primite de la medicul dumneavoastră pentru a obține cele mai bune rezultate pentru sănătatea dumneavoastră.

Dietă și exerciții fizice

Pentru controlul diabetului zaharat pe care îl aveți, va trebui să respectați în continuare sfaturile referitoare la dietă și exerciții fizice pe care le-ați primit de la medicul dumneavoastră, de la farmacist sau de la asistenta medicală. Mai precis, dacă urmați o dietă pentru controlul greutății adresată pacienților cu diabet zaharat, continuați să o respectați pe durata tratamentului cu acest medicament.

Dacă luați mai mult Vokanamet decât trebuie

Dacă luați mai mult decât trebuie din acest medicament, adresați-vă imediat unui medic.

Dacă uitați să luați Vokanamet

- Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Totuși, dacă este aproape timpul pentru doza următoare, săriți peste doza uitată.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Vokanamet

Dacă încetați să luați acest medicament, concentrația de zahăr din sânge poate crește. Nu încetați să luați acest medicament fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă aveți oricare din următoarele reacții adverse grave opriți imediat administrarea Vokanamet și adresați-vă unui medic sau mergeți imediat la cel mai apropiat spital:

Acidoză lactică (foarte rar, poate afecta până la 1 din 10000 persoane)

- prea mult acid lactic în sânge (acidoză lactică), care apare mai des la persoanele care au probleme cu rinichii. Acidoza lactică poate fi de asemenea cauzată de consumul excesiv de alcool sau de repausul alimentar prelungit.

Semnele posibile ale acidozei lactice sunt:

- senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături)
- dureri de stomac
- slăbiciune severă
- crampe musculare
- pierdere inexplicabilă în greutate
- respirație rapidă
- senzație de frig sau disconfort.

Dacă aveți oricare din următoarele reacții adverse grave opriți administrarea Vokanamet și adresați-vă imediat unui medic:

Deshidratare (mai puțin frecvent, poate afecta până la 1 din 100 de persoane)

- eliminarea unei cantități mari de lichide din organism (deshidratare). Aceasta apare mai des la persoanele vârstnice (cu vârsta de 75 de ani și peste), la persoanele cu probleme de rinichi și la persoanele care iau diuretice (pastile pentru eliminarea apei).

Următoarele sunt posibilele semne ale deshidratării:

- senzație de confuzie sau amețală
- leșin sau stare de amețală sau de leșin când vă ridicați în picioare
- senzație de gură foarte uscată sau lipicioasă, senzație pronunțată de sete
- stare de slăbiciune sau oboseală
- eliminarea unei cantități reduse de urină sau absența urinării
- bătăi rapide ale inimii.

Adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital dacă aveți oricare din următoarele reacții adverse:

Cetoacidoză diabetică (rar, poate afecta până la 1 din 1000 de persoane)

Acestea sunt semnele de cetoacidoză diabetică (vezi și pct. 2 Atenționări și precauții):

- creșterea concentrației de “corpi cetonici” în urină sau sânge
- pierdere rapidă în greutate
- stare de rău sau vărsături
- dureri abdominale
- sete excesivă

- respirație rapidă și profundă
- confuzie
- somnolență sau oboseală neobișnuită
- respirație cu miros dulceag, gust dulce sau metalic în gură, sau modificarea mirosului urinei sau transpirației.

Aceasta poate apare indiferent de valorile glicemiei. Medicul poate decide să oprească temporar sau permanent tratamentul cu Vokanamet.

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare din următoarele reacții adverse:
Hipoglicemie (foarte frecvent: poate afecta mai mult de 1 persoană din 10)**

- scăderea concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemie) – dacă luați acest medicament împreună cu insulina sau o sulfoniluree (precum glimepirida sau glipizida).
Următoarele sunt posibile semne ale hipoglicemiei:
 - vedere încețoșată
 - furnicături la nivelul buzelor
 - tremurături, transpirații, paloare
 - schimbare de dispoziție sau stare de anxietate sau de confuzie.

Medicul dumneavoastră vă va spune cum să tratați concentrația mică de zahăr în sânge și ce să faceți dacă aveți oricare din semnele de mai sus.

Alte reacții adverse în timpul tratamentului doar cu canagliflozin:

Foarte frecvente

- candidoză vaginală.

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- erupție sau înroșirea penisului sau a prepuțului (candidoză)
- infecții ale căilor urinare
- modificări ale obiceiurilor urinare (inclusiv urinare mai frecventă sau în cantități mai mari, nevoia urgentă de a urina, nevoia de a urina în timpul nopții)
- constipație
- senzație de sete
- stare de rău (greață)
- este posibil ca rezultatele analizelor de sânge să indice modificări ale concentrației de grăsimi din sânge (colesterol) și creșterea numărului de celule roșii din sânge (hematocritul)

Mai puțin frecvente

- erupții pe piele sau înroșirea pielii – aceasta poate fi însoțită de mâncărimi și prezenta papule, eliberare de lichid sau vezicule
- urticarie
- este posibil ca rezultatele testelor de sânge să indice modificări ale funcției renale (creșterea creatininei sau a ureei) sau creșterea potasiului
- este posibil ca rezultatele testelor de sânge să indice creșteri ale concentrației fosfatului
- fracturi osoase
- insuficiență renală (mai ales ca o consecință a pierderii unei cantități crescute de lichid din corpul dumneavoastră)

Cu frecvență necunoscută

- reacție alergică gravă (poate include umflarea feței, a buzelor, gurii, limbii sau gâtului ce poate avea drept consecință dificultăți de respirație sau de înghițire).

Reacții adverse în timpul tratamentului doar cu metformin care nu au fost descrise pentru canagliflozin:

- foarte frecvente: senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături), diaree, dureri de stomac și pierderea apetitului
- frecvente: gust metalic (deregări ale gustului)

- foarte rare: scăderea valorilor vitaminei B₁₂ (poate provoca anemie – scăderea numărului de globule roșii), tulburări ale testelor funcției hepatice, hepatită (problemă cu ficatul) și mâncărimi.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Vokanamet

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

Nu utilizați Vokanamet dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Vokanamet

- Substanțele active sunt canagliflozin și clorhidrat de metformin.
 - Un comprimat filmat de 50 mg/850 mg conține canagliflozin 50 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.
 - Un comprimat filmat de 50 mg/1000 mg conține canagliflozin 50 mg și clorhidrat de metformin 1000 mg
 - Un comprimat filmat de 150 mg/850 mg conține canagliflozin 150 mg și clorhidrat de metformin 850 mg
 - Un comprimat filmat de 150 mg/1000 mg conține canagliflozin 150 mg și clorhidrat de metformin 1000 mg
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, hipromeloză, croscarmeloză sodică și stearat de magneziu
 - Filmul comprimatului
 - comprimate de 50 mg/850 mg: macrogol (3350), alcool polivinilic, talc, dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172) și oxid negru de fer (E172).
 - comprimate de 50 mg/1000 mg: macrogol (3350), alcool polivinilic, talc, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172) și oxid roșu de fer (E172).
 - comprimate de 150 mg/850 mg: macrogol (3350), alcool polivinilic, talc, dioxid de titan (E171) și oxid galben de fer (E172).
 - comprimate de 150 mg/1000 mg: macrogol (3350), alcool polivinilic, talc, dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172) și oxid negru de fer (E172).

Cum arată Vokanamet și conținutul ambalajului

- Vokanamet 50 mg/850 mg comprimate filmate (comprimate) are culoare roz, formă capsulară, lungime de 20 mm și este inscripționat cu “CM” pe una din părți și cu “358” pe cealaltă parte.

- Vokanamet 50 mg/1000 mg comprimate filmate (comprimate) are culoare bej, formă capsulară, lungime de 21 mm și este inscripționat cu “CM” pe una din părți și cu “551” pe cealaltă parte.
- Vokanamet 150 mg/850 mg comprimate filmate (comprimate) are culoare galbenă, formă capsulară, lungime de 21 mm și este inscripționat cu “CM” pe una din părți și cu “418” pe cealaltă parte
- Vokanamet 150 mg/1000 mg comprimate filmate (comprimate) are culoare violet, formă capsulară, lungime de 22 mm și este inscripționat cu “CM” pe una din părți și cu “611” pe cealaltă parte

Vokanamet este disponibil în flacoane din PEÎD cu sistem de închidere securizat pentru copii. Este ambalat în cutii a câte 20, 60 și 180 comprimate (3 flacoane a câte 60 comprimate fiecare).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.