



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-19144954-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2020-19144954-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VOKANAMET / METFORMINA CLORHIDRATO – CANAGLIFLOZINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg - CANAGLIFLOZINA (COMO CANAGLIFLOZINA HEMIHDRATO 51 mg) 50 mg; METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg - CANAGLIFLOZINA (COMO CANAGLIFLOZINA HEMIHDRATO 153 mg) 150 mg; METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - CANAGLIFLOZINA (COMO CANAGLIFLOZINA HEMIHDRATO 51 mg) 50 mg y METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - CANAGLIFLOZINA (COMO CANAGLIFLOZINA HEMIHDRATO 153 mg) 150 mg; aprobada por Certificado N° 58057.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA´S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VOKANAMET / METFORMINA CLORHIDRATO – CANAGLIFLOZINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg - CANAGLIFLOZINA (COMO CANAGLIFLOZINA HEMIHDRATO 51 mg) 50 mg; METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg - CANAGLIFLOZINA (COMO CANAGLIFLOZINA HEMIHDRATO 153 mg) 150 mg; METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - CANAGLIFLOZINA (COMO CANAGLIFLOZINA HEMIHDRATO 51 mg) 50 mg y METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - CANAGLIFLOZINA (COMO CANAGLIFLOZINA HEMIHDRATO 153 mg) 150 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-35627798-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-35628508-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58057, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-19144954-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.06.18 13:27:12 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.18 13:27:14 -03:00

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**VOKANAMET®**  
**CANAGLIFLOZINA/ CLORHIDRATO DE METFORMINA**  
**50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg, 150 mg/1000 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Vía oral  
Industria estadounidense

Venta bajo receta

### ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre VOKANAMET®?

#### **VOKANAMET® pueden causar efectos secundarios serios, que incluyen:**

- **Acidosis láctica.** La metformina, uno de los medicamentos de VOKANAMET®, puede causar una afección rara pero seria llamada acidosis láctica (una acumulación de ácido láctico en la sangre) que puede causar la muerte. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en el hospital.

Deje de tomar VOKANAMET® y llame a su médico de inmediato si tiene cualquiera de los siguientes síntomas, que podrían ser signos de acidosis láctica:

- siente frío en las manos o los pies
- tiene latidos cardíacos lentos o irregulares
- se siente muy débil o cansado
- tiene dolor muscular inusual (no normal)
- tiene problemas para respirar
- tiene somnolencia inusual o duerme más de lo normal
- tiene dolores de estómago, náuseas o vómitos
- se siente mareado o aturdido

La mayoría de las personas que han tenido acidosis láctica presentaban otras afecciones que, en combinación con el uso de metformina, condujeron a la acidosis láctica. Informe a su médico si tiene presenta de los siguientes síntomas, ya que tiene una probabilidad más alta de contraer acidosis láctica con VOKANAMET® si usted:

- tiene problemas renales graves o sus riñones están afectados por ciertas pruebas radiológicas que utilizan un colorante inyectable
- tiene problemas de hígado
- bebe alcohol muy a menudo, o bebe mucho alcohol durante un corto período de tiempo (beber compulsivamente)
- está deshidratado (ha perdido una gran cantidad de líquidos corporales). Esto puede suceder si usted está enfermo con fiebre, vómitos o diarrea. La deshidratación también puede ocurrir cuando transpira mucho con una actividad o ejercicio y no bebe suficiente líquido
- se ha sometido a una cirugía
- tiene un ataque al corazón, una infección grave o un accidente cerebrovascular

Specialist: CPB

MAF revision: IF-2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

HA approval date: Farm. HUEI PING TSANG QC: GFM  
CO-DIRECTORA TÉCNICA AR\_CAN-MET\_FCT\_PIL\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es  
APODERADA

- tiene 65 años de edad o más

La mejor manera de evitar tener un problema con la acidosis láctica por metformina es informar a su médico si tiene alguno de los problemas de la lista anterior. Su médico decidirá suspender su VOKANAMET® por un tiempo si usted tiene alguna de estas cosas.

- **Amputaciones.** VOKANAMET® puede aumentar su riesgo de amputación de miembros inferiores. Las amputaciones involucran principalmente la extirpación del dedo del pie o parte del pie, sin embargo, también han ocurrido amputaciones que involucran la pierna, por debajo y por encima de la rodilla. Algunas personas tuvieron más de una amputación, algunas en ambos lados del cuerpo.

Usted puede tener un riesgo más alto de amputación de miembros inferiores si:

- tiene un historial de amputación
- tiene enfermedad del corazón o está en riesgo de tener enfermedad del corazón
- ha tenido vasos sanguíneos bloqueados o estrechados, por lo general en la pierna
- tiene daños en los nervios (neuropatía) de la pierna
- ha tenido úlceras o llagas de pie diabético

Llame a su médico de inmediato si tiene dolor o sensibilidad nuevos, llagas, úlceras o infecciones en la pierna o el pie. Su médico puede decidir suspender su VOKANAMET® por un tiempo si usted tiene alguno de estos signos o síntomas.

Hable con su médico acerca del cuidado adecuado de los pies.

VOKANAMET® puede tener otros efectos secundarios serios. Ver “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de VOKANAMET®?”

### ¿Qué es VOKANAMET®?

- VOKANAMET® contiene dos medicamentos de venta bajo receta llamados canagliflozina (INVOKANA®) y clorhidrato de metformina.  
Se puede utilizar VOKANAMET®:
  - junto con la dieta y el ejercicio para reducir el nivel de azúcar (glucosa) en la sangre en adultos con diabetes tipo 2
  - en adultos con diabetes tipo 2 que tienen enfermedad cardiovascular conocida y es necesaria la canagliflozina para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares importantes como ataque cardíaco, accidente cerebrovascular o la muerte.
  - En adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad renal diabética (nefropatía) con una determinada cantidad de proteína en la orina, y es necesaria la canagliflozina para reducir el riesgo de enfermedad renal terminal (ERT), empeoramiento de la función renal, muerte cardiovascular, y hospitalización por insuficiencia cardíaca.
- VOKANAMET® no es para personas con diabetes tipo 1.
- VOKANAMET® no es para personas con cetoacidosis diabética (aumento de cetonas en sangre u orina).

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI-PING TSAUNG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA  
MAF revision: MTF-2020-20413879-APN-DGA#ANMAT  
OC-GFM  
AR\_CAN-MET\_FCT\_PIL\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

- No se sabe si VOKANAMET® es seguro y eficaz en niños menores de 18 años de edad.

**No tome VOKANAMET® si usted:**

- tiene problemas renales
- está en diálisis renal
- tiene una afección llamada acidosis metabólica o cetoacidosis diabética (aumento de cetonas en la sangre o en la orina)
- es alérgico a canagliflozina, metformina o a cualquiera de los componentes de VOKANAMET®. Consulte el final de este prospecto para obtener una lista completa de los componentes de VOKANAMET®.  
Los síntomas de una reacción alérgica a VOKANAMET® pueden incluir:
  - sarpullido
  - manchas rojas elevadas en la piel (urticaria)
  - hinchazón de la cara, labios, boca, lengua y garganta que puede causar dificultad para respirar o tragar
- tiene un historial de amputaciones
- tiene enfermedades del corazón o están en riesgo de tenerlas
- ha tenido vasos sanguíneos bloqueados o estrechados, por lo general en la pierna
- tiene daños en los nervios (neuropatía) de la pierna
- ha tenido úlceras o llagas de pie diabético
- tiene problemas renales de moderados a graves
- tiene problemas de hígado
- tiene antecedentes de infecciones del tracto urinario o problemas al orinar
- está haciendo una dieta baja en sodio (sal). Su médico puede cambiar su dieta o su dosis de VOKANAMET®
- ha tenido alguna vez una reacción alérgica a VOKANAMET®.
- se le aplicará una inyección de colorantes o agentes de contraste para un procedimiento de rayos X. Es posible que sea necesario interrumpir VOKANAMET® por un corto período de tiempo. Hable con su médico sobre cuándo debe dejar de tomar VOKANAMET® y cuándo debe volver a tomarlos nuevamente. Ver “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre VOKANAMET®?”
- tiene problemas del corazón, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva.
- va a tener una cirugía
- está comiendo menos debido a una enfermedad, cirugía o un cambio en su dieta
- tiene o ha tenido problemas con el páncreas, incluyendo pancreatitis o cirugía del páncreas
- bebe alcohol muy a menudo, o bebe mucho alcohol en un corto tiempo (beber compulsivamente)
- tiene bajos niveles sanguíneos de vitamina B<sub>12</sub> o calcio
- está embarazada o planea quedar embarazada. VOKANAMET® puede dañar a su bebé por nacer. Si queda embarazada mientras toma VOKANAMET®, informe a su médico lo antes posible. Hable con su médico acerca de la mejor manera de controlar su nivel de azúcar en la sangre durante el embarazo.

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUELPI NG TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF revision: MTP

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PIL\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Página 143 de 243

Página 3 de 9

IF-2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

- es una mujer premenopáusicas, que no tiene períodos regularmente o no los tiene en absoluto. VOKANAMET® puede aumentar sus probabilidades de quedar embarazada. Hable con su médico sobre las opciones de control de la natalidad mientras toma VOKANAMET®, si no está planeando quedar embarazada. Informe a su médico de inmediato si queda embarazada mientras toma VOKANAMET®.
- está amamantando o planea amamantar. VOKANAMET® puede pasar a la leche materna y dañar al bebé. Hable con su médico acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé si está tomando VOKANAMET®. No amamante mientras esté tomando VOKANAMET®.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos recetados y de venta libre, vitaminas y suplementos de hierbas.

VOKANAMET® puede afectar la forma en que funcionan otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar la forma en que VOKANAMET® funcionan. Informe especialmente a su médico si toma:

- diuréticos (píldoras para orinar)
- rifampicina (usada para tratar o prevenir la tuberculosis)
- fenitoína o fenobarbital (utilizados para controlar las convulsiones)
- ritonavir \* (utilizados para tratar la infección por VIH)
- digoxina \* (utilizado para tratar problemas cardíacos)

Pídale a su médico o farmacéutico una lista de estos medicamentos si no está seguro de si su medicamento está en la lista anterior.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de los mismos y muéstrela a su médico y su farmacéutico cuando reciba un medicamento nuevo.

### ¿Cómo debo tomar VOKANAMET®?

- Si le han recetado VOKANAMET®, tómelo por vía oral 2 veces al día con las comidas exactamente como su médico le indique. Tomar VOKANAMET® con las comidas puede disminuir su probabilidad de tener malestar estomacal.
- Su médico puede cambiar su dosis si es necesario.
- Su médico puede solicitarle que tome VOKANAMET® junto con otros medicamentos para la diabetes. Puede producirse un nivel bajo de azúcar en la sangre con más frecuencia cuando se toma VOKANAMET® junto con otros medicamentos para la diabetes. Ver “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de VOKANAMET®?”
- Si usted ha omitido una dosis de VOKANAMET®, tómela tan pronto como lo recuerde. Si es casi la hora de su dosis siguiente, espere y tome la dosis omitida a la siguiente hora regularmente programada. No tome dos comprimidos de VOKANAMET® al mismo tiempo. Hable con su médico si tiene dudas acerca de una dosis omitida.
- Si toma demasiado VOKANAMET®, llame a su médico o vaya de inmediato a la sala de emergencias del hospital más cercano.
- Cuando su organismo está bajo algunos tipos de estrés, como fiebre, trauma (como un accidente automovilístico), infección o cirugía, la cantidad de medicamento para la

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUELPI NG TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF revision: MTF-2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR CAN-MET\_FCT\_PIL\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Página 144 de 243

Página 4 de 9

diabetes que necesita puede cambiar. Informe a su médico de inmediato si tiene alguna de estas condiciones y siga sus instrucciones.

- Manténgase en su dieta y programa de ejercicios prescritos mientras toma VOKANAMET®.
- Revise su nivel de azúcar en la sangre como su médico le indique.
- VOKANAMET® hará que su orina dé positivo en la prueba de glucosa.
- Es posible que su médico le haga ciertos análisis de sangre antes de comenzar a tomar VOKANAMET® y durante el tratamiento, según sea necesario. Su médico puede cambiar su dosis de VOKANAMET® basándose en los resultados de sus análisis de sangre.
- Su médico revisará su diabetes con exámenes de sangre regulares, incluyendo sus niveles de azúcar en la sangre y su hemoglobina A1C.

### ¿Qué debo evitar mientras tomo VOKANAMET®?

- Evite beber alcohol muy a menudo, o beber mucho alcohol en un período corto de tiempo (beber compulsivamente). Esto puede aumentar sus probabilidades de tener efectos secundarios serios.

### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de VOKANAMET®?

VOKANAMET® puede causar efectos secundarios serios que incluyen:

Ver “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre VOKANAMET®?”

- **deshidratación.** VOKANAMET® puede causar que algunas personas se deshidraten (pérdida de demasiada agua corporal). La deshidratación puede hacer que se sienta mareado, desmayado, aturdido o débil, especialmente cuando se pone de pie (hipotensión ortostática).

Usted puede tener un riesgo más alto de deshidratación si:

- tiene la presión arterial baja
- toma medicamentos para bajar su presión arterial, incluyendo diuréticos (píldoras para orinar)
- está haciendo una dieta baja en sodio (sal)
- tiene problemas renales
- tiene 65 años de edad o más

Hable con su médico acerca de lo que puede hacer para prevenir la deshidratación, incluyendo la cantidad de líquido que debe beber diariamente.

- **cetoacidosis (aumento de cetonas en la sangre o en la orina).** Se ha producido cetoacidosis en personas que tienen diabetes tipo 1 o tipo 2, durante el tratamiento con canagliflozina, uno de los medicamentos de VOKANAMET®. La cetoacidosis es una afección seria que requiere tratamiento en un hospital. Puede causar la muerte. Puede

Specialist: CPB

MAF revision: MFP-2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

Farm. HUEILING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PIL\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Página 145 de 243

Página 5 de 9

producirse cetoacidosis con VOKANAMET®, incluso si su nivel de azúcar en la sangre es inferior a 250 mg/dl. Deje de tomar VOKANAMET® y llame a su médico de inmediato si presenta cualquiera de los siguientes síntomas:

- náuseas
- cansancio
- vómitos
- problemas para respirar
- dolor en el área del estómago (abdominal)

En caso de presentar alguno de estos síntomas durante el tratamiento con VOKANAMET®, si es posible, verifique si hay cetonas en la orina, incluso si su nivel de azúcar en la sangre es inferior a 250 mg/dl.

- **problemas renales.** Se ha producido lesión renal repentina en las personas que toman VOKANAMET®. Hable con su médico de inmediato si usted:  
reduce la cantidad de alimentos o líquidos que bebe, por ejemplo, si está enfermo o no puede comer o empieza a perder líquidos de su organismo, por ejemplo, por vómitos, diarrea o por estar demasiado tiempo al sol.
- **infecciones serias del tracto urinario.** Se han producido infecciones serias del tracto urinario que pueden llevar a la hospitalización en personas que están tomando canagliflozina, uno de los medicamentos de VOKANAMET®. Informe a su médico si tiene cualquier signo o síntoma de una infección del tracto urinario como sensación de ardor al orinar, necesidad de orinar con frecuencia, necesidad de orinar de inmediato, dolor en la parte inferior del estómago (pelvis) o sangre en la orina. Algunas veces las personas también pueden tener fiebre, dolor de espalda, náuseas o vómitos.
- **nivel bajo de azúcar en la sangre (hipoglucemia).** Si usted toma VOKANAMET® con otro medicamento que puede causar un nivel bajo de azúcar en la sangre, como una sulfonilurea o insulina, su riesgo de tener un nivel bajo de azúcar en la sangre es mayor. Es posible que sea necesario disminuir la dosis de su medicamento sulfonilurea o insulina mientras toma VOKANAMET®. Los signos y síntomas de un nivel bajo de azúcar en la sangre pueden incluir:
  - dolor de cabeza
  - somnolencia
  - debilidad
  - confusión
  - mareos
  - irritabilidad
  - hambre
  - latidos rápidos del corazón
  - sudoración
  - temblores o sensación de nerviosismo

  
Farm. HUET PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MTF-2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PIL\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Página 146 de 243

Página 6 de 9



- **una infección bacteriana rara pero seria que causa daño al tejido debajo de la piel (fascitis necrotizante) en la zona entre y alrededor del ano y los genitales (perineo).** Se ha producido fascitis necrotizante del perineo en mujeres y hombres que toman canagliflozina, uno de los medicamentos de VOKANAMET®. La fascitis necrotizante del perineo puede llevar a la hospitalización, requerir cirugías múltiples y llevar a la muerte. Busque atención médica inmediatamente si tiene fiebre o se siente muy débil, cansado o incómodo (con malestar) y desarrolla cualquiera de los siguientes síntomas en la zona entre y alrededor de su ano y genitales:
  - dolor o sensibilidad
  - hinchazón
  - enrojecimiento de la piel (eritema)
- **infección vaginal por levaduras.** Las mujeres que toman VOKANAMET® pueden contraer infecciones vaginales por levaduras. Los síntomas de una infección vaginal por levaduras incluyen:
  - olor vaginal
  - flujo vaginal de color blanco o amarillento (el flujo puede ser grueso o parecerse al requesón)
  - picazón vaginal
- **infección por levaduras en el pene (balanitis o balanopostitis).** Los hombres que toman VOKANAMET® pueden contraer una infección por levaduras en la piel alrededor del pene. Ciertos hombres que no están circuncidados pueden tener hinchazón del pene que dificulta la retracción de la piel alrededor de la punta del pene. Otros síntomas de la infección por levaduras en el pene incluyen:
  - enrojecimiento, picazón o hinchazón del pene
  - erupción del pene
  - secreción maloliente del pene
  - dolor en la piel alrededor del pene

Hable con su médico sobre qué hacer si tiene síntomas de una infección por levaduras en la vagina o el pene. Su médico le puede sugerir que use un medicamento antimicótico de venta libre. Hable con su médico de inmediato si usted usa un medicamento antimicótico de venta libre y sus síntomas no desaparecen.

- **reacción alérgica seria.** Si tiene algún síntoma de una reacción alérgica seria, deje de tomar VOKANAMET® y llame a su médico de inmediato o acuda a la sala de emergencias del hospital más cercano. Ver “No tome VOKANAMET® si:?”. Su médico puede darle un medicamento para la reacción alérgica y prescribirle un medicamento diferente para la diabetes.
- **Ruptura de huesos (fracturas).** Se han observado fracturas óseas en pacientes que toman canagliflozina. Hable con su médico acerca de los factores que pueden aumentar su riesgo de fractura ósea.

Specialist: CPB

Farm. NUEL PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MTF  
QC: GFM

HA approval date:

AR\_CAN-MET\_FCT\_PIL\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Página 147 de 243

Página 7 de 9

- **vitamina B12 baja (deficiencia de vitamina B12).** El uso de metformina durante largos períodos de tiempo puede causar una disminución en la cantidad de vitamina B12 en la sangre, especialmente si usted ha tenido niveles bajos de vitamina B12 en la sangre anteriormente. Su médico puede hacerle exámenes de sangre para verificar los niveles de vitamina B12.

Otros efectos secundarios comunes de VOKANAMET® incluyen:

- náuseas y vómitos
- diarrea
- debilidad
- gases
- malestar estomacal
- indigestión
- dolor de cabeza
- cambios en la micción, incluyendo necesidad urgente de orinar con más frecuencia, en grandes cantidades o durante la noche.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de VOKANAMET®.

Llame a su médico para que le aconseje sobre los efectos secundarios.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247  
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la  
Página Web de la ANMAT:*

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o

*llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

### ¿Cómo debo almacenar VOKANAMET®?

- Almacene VOKANAMET® a temperatura no superior a 30°C.
- Conservar en su envase original para protegerlo de la humedad. Se permite el almacenamiento en un pastillero u organizador de píldoras hasta por 30 días.

### Información general sobre el uso seguro y efectivo de VOKANAMET®.

Los medicamentos a veces se prescriben para fines distintos a los que se mencionan en el prospecto. No use VOKANAMET® para una afección para la cual no fue prescrito. No dé VOKANAMET® a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño.

Specialist: CPB

  
Farm. HUETTING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MTP IF-2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

HA approval date: AR\_CAN-MET\_FCT\_PIL\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Página 148 de 243

Producto: VOKANAMET®  
Nro de registro: 58.057



Puede pedirle a su farmacéutico o médico información sobre VOKANAMET® redactada para profesionales de la salud.

### ¿Cuáles son los componentes de VOKANAMET®?

Principios activos: canagliflozina y clorhidrato de metformina.

Componentes inactivos: Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Celulosa microcristalina de baja densidad, hidroxipropilmetilcelulosa 2910, Macrogol 3350, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, Talco, Dióxido de titanio, Óxido de hierro rojo (CI=77491), Óxido de hierro negro (CI N°77499), Óxido de hierro amarillo (CI N°77492).

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Janssen Ortho LLC, State Road 933 KM 0.1, 00778 Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos.

Acondicionado por: Janssen Cilag SPA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04010 Latina, Italia.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A. Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 58.057

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez


### Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: [infojanssen@janar.jni.com](mailto:infojanssen@janar.jni.com)

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

### Fecha de última revisión:

  
Farm. HUELPING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MTP

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PIL\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Página 149 de 243

Página 9 de 9

IF-2020-20413879-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-19144954 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.02 08:00:16 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.02 08:00:11 -03:00

Producto: VOKANAMET®

Nro de registro: 58.057



**VOKANAMET®**  
**CANAGLIFLOZINA/ CLORHIDRATO DE METFORMINA**  
**50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg, 150 mg/1000 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Vía oral

Industria estadounidense

Venta bajo receta

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de 50 mg/850 mg contiene:

Canagliflozina 50 mg (equivalente a Canagliflozina hemihidrato 51,00 mg) y Clorhidrato de metformina 850 mg.

Excipientes: Croscarmelosa sódica 38,07 mg, Estearato de magnesio 7,62 mg, Celulosa microcristalina 268,93 mg, Celulosa microcristalina de baja densidad 31,63 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 15 17,75 mg, Macrogol 3350 8,945 mg, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 17,712 mg, Talco 6,553 mg, Dióxido de titanio 10,986 mg, Óxido de hierro rojo (CI=77491) 0,062 mg, Óxido de hierro negro (CI N°77499) 0,022 mg.

Cada comprimido recubierto de 50 mg/1000 mg contiene:

Canagliflozina 50 mg (equivalente a Canagliflozina hemihidrato 51,00 mg) y Clorhidrato de metformina 1000 mg.

Excipientes: Croscarmelosa sódica 44,38 mg, Estearato de magnesio 8,88 mg, Celulosa microcristalina 313,86 mg, Celulosa microcristalina de baja densidad 36,88 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 15 20 mg, Macrogol 3350 10,429 mg, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 20,652 mg, Talco 7,641 mg, Dióxido de titanio 11,023 mg, Óxido de hierro rojo (CI=77491) 0,232 mg, Óxido de hierro amarillo (CI N°77492) 1,652 mg.

Cada comprimido recubierto de 150 mg/850 mg contiene:

Canagliflozina 150 mg (equivalente a Canagliflozina hemihidrato 153,00 mg) y Clorhidrato de metformina 850 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 302,5 mg, Celulosa microcristalina de baja densidad 35,5 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 15 27,75 mg, Croscarmelosa sódica 42,71 mg, Estearato de magnesio 8,54 mg, Macrogol 3350 10,039 mg, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 19,88 mg, Talco 7,356 mg, Dióxido de titanio 11,878 mg, Óxido de hierro amarillo (CI N°77492) 0,547 mg.

Cada comprimido recubierto de 150 mg/1000 mg contiene:

Canagliflozina 150 mg (equivalente a Canagliflozina hemihidrato 153,00 mg) y Clorhidrato de metformina 1000 mg.

Excipientes: Croscarmelosa sódica 49,02 mg, Estearato de magnesio 9,8 mg, Celulosa microcristalina 347,43 mg, Celulosa microcristalina de baja densidad 40,75 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 15 30 mg, Macrogol 3350 11,524 mg, Alcohol polivinílico

Specialist: CPB

Farm. HUELPI NG TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF revisión: 1020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

HA approval date:

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

parcialmente hidrolizado 22,82 mg, Talco 8,443 mg, Dióxido de titanio 13,179 mg, Óxido de hierro rojo (CI=77491) 0,799 mg, Óxido de hierro negro (CI N°77499) 0,285 mg.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

## INDICACIONES

VOKANAMET® es una combinación de canagliflozina y clorhidrato (HCl) de metformina indicada como adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Canagliflozina está indicada para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos importantes (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal) en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida (ECV) (ver “Estudios clínicos”).

Canagliflozina está indicada para reducir el riesgo de enfermedad renal terminal (ERT), duplicación de creatinina sérica, muerte cardiovascular (CV) y hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética con albuminuria > 300 mg/día.

### Limitación de uso

No se recomienda VOKANAMET® en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Mecanismo de acción

#### Canagliflozina

El cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), expresado en los túbulos renales proximales, es responsable de la mayoría de la reabsorción de la glucosa filtrada a partir de la luz tubular. La canagliflozina es un inhibidor del SGLT2. Mediante la inhibición del SGLT2, la canagliflozina reduce la reabsorción de la glucosa filtrada y disminuye el umbral renal para la glucosa (UR<sub>G</sub>) y, por lo tanto, aumenta la excreción urinaria de glucosa (EUG).

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUETPING TSANG  
IF 2026-2041R379-APN-DGA#ANMAT  
APODERADA  
MAF revision: MTP  
QC: GFM  
AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es  
Página 81 de 243

Producto: VOKANAMET®

Nro de registro: 58.057



La canagliflozina aumenta el suministro de sodio al túbulo distal bloqueando la reabsorción de glucosa y sodio dependiente de SGLT2. Se considera que esto aumenta la retroalimentación tubuloglomerular y reduce la presión intraglomerular

### Metformina HCl

La metformina HCl es un agente antihiper glucémico que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo la glucosa plasmática basal y postprandial. La metformina HCl disminuye la producción de la glucosa hepática, disminuye la absorción intestinal de la glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina mediante el aumento de la captación de glucosa periférica y la utilización. Con la terapia con metformina, la secreción de insulina se mantiene sin cambios, mientras que los niveles de insulina en ayunas y la respuesta de la insulina en plasma de un día pueden disminuir.

### **Propiedades farmacodinámicas**

#### Canagliflozina

Después de dosis orales únicas y múltiples de canagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2, se observaron disminuciones dependientes de la dosis en el UR<sub>G</sub> y el aumento de la excreción urinaria de glucosa. A partir de un valor UR<sub>Gv</sub> de aproximadamente 240 mg/dl, la canagliflozina de 100 mg y 300 mg una vez al día, se suprimió el UR<sub>G</sub> durante todo un período de 24 horas. Se observó la supresión máxima de la media UR<sub>G</sub> durante el período de 24 horas con la dosis diaria de 300 mg a aproximadamente 70 a 90 mg/dl en pacientes con diabetes tipo 2 en ensayos de fase 1. Las reducciones de la UR<sub>G</sub> llevaron a aumentos en la media EUG de aproximadamente 100 g/día en pacientes con diabetes tipo 2 tratados ya sea con canagliflozina de 100 mg o de 300 mg. La media de 24 h UR<sub>G</sub> en estado estacionario era similar después de los regímenes de dosis de una vez al día y de dos veces al día en la misma dosis diaria total de 100 mg o 300 mg. En los pacientes con diabetes tipo 2, a quienes se les administraron 100 mg o 300 mg una vez al día por un período de dosificación de 16 días, se observaron reducciones en el UR<sub>G</sub> y el aumento de la excreción urinaria de glucosa durante el período de dosificación. En este ensayo, la glucosa plasmática disminuyó de manera dependiente de la dosis dentro del primer día de la dosificación.

#### Electrofisiología cardíaca

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con comparador activo, cruzado de 4 vías, a 60 sujetos sanos se les administró una dosis oral única de canagliflozina de 300 mg, canagliflozina de 1200 mg (4 veces la dosis máxima recomendada), moxifloxacino y placebo. No se observaron cambios significativos en el intervalo QTc, ya sea con la dosis recomendada de 300 mg o la dosis de 1200 mg.

### **Propiedades farmacocinéticas**

#### VOKANAMET®

La administración de la combinación de la dosis fija de VOKANAMET® de 150 mg/1000 mg con alimentos no altera la exposición global de la canagliflozina. No hubo ningún

Specialist: CPB

Farm. HUEI RING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: 2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

HA approval date:

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

cambio en el AUC de la metformina; sin embargo, la concentración plasmática máxima media de la metformina, disminuyó en un 16% cuando se administró con alimentos. Se observó un retraso en el tiempo de la concentración plasmática máxima para ambos componentes (un retraso de 2 horas para la canagliflozina y de 1 hora para la metformina) en condiciones de alimentación. Estos cambios no son susceptibles a ser clínicamente significativos.

### *Canagliflozina*

La farmacocinética de la canagliflozina es esencialmente similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Después de la administración de una sola dosis oral de 100 mg y de 300 mg de canagliflozina, las concentraciones plasmáticas máximas (mediana de  $T_{m\acute{a}x}$ ) de la canagliflozina ocurren dentro de las siguientes 1 a 2 horas después de la dosis. El  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC en plasma de la canagliflozina, aumentó de manera proporcional a la dosis, de 50 mg a 300 mg. La vida media terminal aparente ( $t_{1/2}$ ) fue de 10,6 horas y 13,1 horas para las dosis de 100 mg y 300 mg, respectivamente. Se alcanzó el estado de equilibrio después de 4 a 5 días de dosificación una vez al día, con canagliflozina de 100 mg a 300 mg. La canagliflozina no exhibe farmacocinética dependiente del tiempo y se acumula en el plasma hasta un 36% después de dosis múltiples de 100 mg y 300 mg. La exposición sistémica media (AUC) en el estado estacionario fue similar después de regímenes de dosis diaria de una vez al día y de dos veces, a la misma dosis diaria total de 100 mg o de 300 mg.

### Absorción

#### *Canagliflozina*

La biodisponibilidad oral absoluta media de la canagliflozina es de aproximadamente 65%.

#### *Metformina*

La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de metformina HCl de 500 mg administrada en condiciones de ayuno, es de aproximadamente 50% a 60%. Los ensayos que utilizan dosis orales únicas de metformina HCl de 500 a 1500 mg y de 850 a 2550 mg, indican que hay una falta de proporcionalidad de la dosis con dosis crecientes, que se debió a la disminución de la absorción en lugar de una alteración en la eliminación.

Después de una dosis oral única de 1000 mg de metformina HCl de liberación prolongada (dos comprimidos de 500 mg) después de una comida, el tiempo para alcanzar la concentración máxima de metformina en plasma ( $T_{m\acute{a}x}$ ) se alcanza aproximadamente a las 7-8 horas. Tanto en los ensayos de dosis única como en los de dosis múltiples en sujetos sanos, una dosis diaria de 1000 mg (dos comprimidos de 500 mg) resulta en un aumento de hasta un 35% en la  $C_{m\acute{a}x}$  de la metformina en relación con la liberación inmediata administrada como 500 mg dos veces al día sin ningún cambio en la exposición sistémica total, según lo medido por el AUC.

### Distribución

#### *Canagliflozina*

Specialist: CPB Farm. HUEI-PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

HA approval date:

MAF revision: MTP IF 2020-20413879-APN-DGA#ANMAT  
QC: GFM  
AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es  
Página 83 de 243



El volumen de distribución medio en estado estacionario de la canagliflozina después de una sola infusión intravenosa en sujetos sanos fue de 83,5l, lo que sugiere una amplia distribución en los tejidos. La canagliflozina se une ampliamente a las proteínas en el plasma (99%), principalmente a la albúmina. La unión a proteínas es independiente de las concentraciones plasmáticas de la canagliflozina. La unión a proteínas plasmáticas no se altera significativamente en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

#### *Metformina*

El volumen aparente de distribución (V/F) de la metformina, después de dosis orales únicas de comprimidos de liberación inmediata de metformina HCl de 850 mg, promedió 654 ± 358 L. La metformina se une de manera insignificante a las proteínas plasmáticas, a diferencia de las sulfonilureas, que se unen más del 90% a las proteínas. La metformina se distribuye en los eritrocitos, muy probablemente como una función del tiempo.

#### Metabolismo

##### *Canagliflozina*

La O-glucuronidación es la principal vía de eliminación metabólica para la canagliflozina, que es principalmente la glucuronidación por UGT1A9 y UGT2B4 a dos metabolitos O-glucurónidos inactivos. El metabolismo mediado por CYP3A4 (oxidativo) de la canagliflozina es mínimo (aproximadamente 7%) en los seres humanos.

##### *Metformina*

Los ensayos de dosis única por vía intravenosa en sujetos normales demuestran que la metformina se excreta sin cambios en la orina y no sufre metabolismo hepático (no se han identificado metabolitos en los humanos) o la excreción biliar.

#### Eliminación

##### *Canagliflozina*

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

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

La media de aclaramiento sistémico de la canagliflozina fue de aproximadamente 192 ml/min en sujetos sanos después de la administración intravenosa.

##### *Metformina*

El aclaramiento renal es aproximadamente 3,5 veces mayor que el aclaramiento de la creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la principal vía de eliminación de la metformina. Después de la administración oral, aproximadamente el 90% del fármaco

Specialist: CPB

Fárm. QUELPI NG TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MTR

QC: GFM

HA approval date:

IP-2020-20413879-APN-DGA#ANMAT  
AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

absorbido se elimina por vía renal en las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 6,2 horas. En la sangre, la vida media de eliminación es de aproximadamente 17,6 horas, lo que sugiere que la masa de eritrocitos puede ser un compartimiento de distribución.

### Poblaciones específicas

Los ensayos que caracterizan la farmacocinética de la canagliflozina y la metformina después de la administración de VOKANAMET®, no se llevaron a cabo en pacientes con insuficiencia renal y hepática. A continuación, se detallan las descripciones de los componentes individuales en esta población de pacientes.

#### *Insuficiencia renal*

##### Canagliflozina

Un ensayo abierto de dosis única evaluó la farmacocinética de la canagliflozina de 200 mg en sujetos con diversos grados de insuficiencia renal (clasificados utilizando la fórmula MDRD-TFG<sub>e</sub>) en comparación con sujetos sanos.

La insuficiencia renal no afecta el C<sub>máx</sub> de la canagliflozina. En comparación con los sujetos sanos (N=3; TFG<sub>e</sub> mayores de o iguales a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), el AUC en plasma de la canagliflozina aumentó en aproximadamente 15%, 29% y 53% en los sujetos con insuficiencia renal leve (N=10), moderada (N=9) y severa (N=10), respectivamente (TFG<sub>e</sub> de 60 a menos de 90, de 30 a menos de 60 y de 15 a menos de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente), pero fue similar en los sujetos ERT (N=8) y sujetos sanos. Los aumentos de esta magnitud en el AUC de la canagliflozina, no se consideran clínicamente relevantes. La respuesta farmacodinámica de disminución de glucosa a la canagliflozina disminuye al aumentar la severidad de la insuficiencia renal (ver “Contraindicaciones” y “Advertencias y Precauciones”).

La canagliflozina se eliminó insignificadamente por hemodiálisis.

##### Metformina

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

Luego de la administración de una dosis única de comprimidos de metformina HCl de liberación prolongada de 500 mg en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (basado en el aclaramiento de creatinina medido), el aclaramiento oral y renal de la metformina se redujo en un 33% y un 50% y un 16% y un 53%, respectivamente (ver “Advertencias y precauciones”). El pico de metformina y su exposición sistémica fueron un 27% y 61% mayores, respectivamente, en pacientes con insuficiencia renal leve y un 74% y 2,36 veces mayores en pacientes con insuficiencia renal moderada en comparación con los sujetos sanos (ver “Contraindicaciones” y “Advertencias y Precauciones”).

Specialist: CPB

Farm. HUIE PING TSANG MAF revision # 2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

CO-DIRECTORA TECNICA QC: GFM

HA approval date:

APODERADA

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

### *Insuficiencia hepática*

#### Canagliflozina

En relación a los sujetos con función hepática normal, las relaciones de las medias geométricas del C<sub>max</sub> y el AUC<sub>∞</sub> de la canagliflozina fueron del 107% y del 110%, respectivamente, en sujetos con Child-Pugh clase A (insuficiencia hepática leve) y del 96% y del 111%, respectivamente, en sujetos con Child-Pugh clase B (insuficiencia hepática moderada), tras la administración de una dosis única de 300 mg de canagliflozina.

Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh clase C (severa) (ver “Advertencias y Precauciones”).

#### Metformina

No se han llevado a cabo ensayos farmacocinéticos de comprimidos de metformina HCl en pacientes con insuficiencia hepática (ver “Advertencias y Precauciones”).

*Efectos farmacocinéticos de la edad, el índice de masa corporal (IMC) / peso, el sexo y la raza*

#### Canagliflozina

A partir del análisis de la farmacocinética poblacional con datos recopilados de 1526 sujetos, la edad, el índice de masa corporal (IMC) / peso, el sexo y la raza no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la canagliflozina (ver “Uso en Poblaciones Específicas”).

#### Metformina

Los parámetros farmacocinéticos de la metformina no difirieron significativamente entre los sujetos normales y los pacientes con diabetes tipo 2 cuando se analizaron en función al sexo.

No se han realizado ensayos de los parámetros farmacocinéticos de la metformina según la raza.

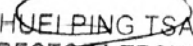
#### Canagliflozina

La edad no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la canagliflozina, basado en un análisis farmacocinética de la población (ver “Reacciones Adversas” y “Uso en Poblaciones Específicas”).

#### Metformina

Los limitados datos de los ensayos farmacocinéticos controlados de comprimidos de metformina HCl en sujetos ancianos sanos sugieren que el aclaramiento plasmático total de la metformina disminuye, la vida media se prolonga y la C<sub>max</sub> se incrementa, en comparación con los sujetos jóvenes sanos. A partir de estos datos, parece que el cambio en la farmacocinética de la metformina con el envejecimiento se explica principalmente por un cambio en la función renal (ver “Advertencias y precauciones” y “Uso en poblaciones específicas”).

Specialist: CPB

Farm. H.  WHELPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

HA approval date:

MAF revisión 2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Interacciones medicamentosas

**VOKANAMET®**

No se han realizado ensayos de interacción farmacocinética medicamentosa con VOKANAMET®; sin embargo, este tipo de ensayos se han realizado con los componentes individuales canagliflozina y metformina HCl.

La coadministración de dosis múltiples de canagliflozina (300 mg) y metformina HCl (2000 mg) una vez al día, no alteró significativamente la farmacocinética de la canagliflozina ni de la metformina en sujetos sanos.

*Canagliflozina*

*Evaluación in vitro de interacciones medicamentosas*

La canagliflozina no indujo la expresión de la enzima CYP450 (3A4, 2C9, 2C19, 2B6 y 1A2) en los hepatocitos humanos cultivados. La canagliflozina no inhibió las isoenzimas CYP450 (1A2, 2A6, 2C19, 2D6, o 2E1) y débilmente inhibió el CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4 en base a los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos. La canagliflozina es un inhibidor débil de la P-gp.

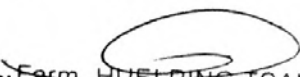
La canagliflozina también es un sustrato de los transportadores de fármacos, glicoproteína P (P-gp) y MRP2.

Evaluación in vivo de interacciones medicamentosas

**tabla 9: Efecto de fármacos coadministrados en exposiciones sistémicas de canagliflozina**

Fármacos coadministrados	Dosis de los fármacos coadministrados*	Dosis de canagliflozina*	Relación de medias geométricas (Relación con / sin Fármacos coadministrados) Sin efecto = 1,0	
			AUC † (IC del 90%)	C <sub>máx</sub> (IC del 90%)
<b>Ver "Interacciones medicamentosas" para la relevancia clínica de los siguientes:</b>				
Rifampicina	600 mg QD por 8 días	300 mg	0,49 (0,44; 0,54)	0,72 (0,61; 0,84)
<b>No se requieren ajustes de la dosis de canagliflozina para los siguientes:</b>				
Ciclosporina	400 mg	300 mg QD por 8 días	1,23 (1,19; 1,27)	1,01 (0,91; 1,11)
Etinilestradiol y levonorgestrel	0,03 mg etinilestradiol y 0,15 mg levonorgestrel	200 mg QD por 6 días	0,91 (0,88; 0,94)	0,92 (0,84; 0,99)

Specialist: CPB

HA approval date:   
 Farm. HUEI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

MAF revision: MTP

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es  
 Página 87 de 243

IF-2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

Hidroclorotiazida	25 mg QD por 35 días	300 mg QD por 7 días	1,12 (1,08; 1,17)	1,15 (1,06; 1,25)
Metformina HCl	2000 mg	300 mg QD por 8 días	1,10 (1,05; 1,15)	1,05 (0,96; 1,16)
Probenecid	500 mg BID por 3 días	300 mg QD por 17 días	1,21 (1,16; 1,25)	1,13 (1,00; 1,28)

\* Dosis única salvo indicación en contrario

† AUCinf para los fármacos que se administran en una sola dosis y AUC24h para los fármacos administrados como dosis múltiples

QD = una vez al día; BID = dos veces al día

**Tabla 10: Efecto de la canagliflozina en la exposición sistémica de fármacos coadministrados**

Fármacos coadministrados	Dosis de los fármacos coadministrados*	Dosis de canagliflozina*	Relación de medias geométricas (Relación con / sin fármacos coadministrados) Sin efecto = 1,0		
			AUC† (IC del 90%)	C <sub>máx</sub> (IC del 90%)	
<b>Véase Interacciones medicamentosas (7.2) para la relevancia clínica de los siguientes:</b>					
Digoxina	0,5 mg QD el primer día seguido por 0,25 mg QD por 6 días	300 mg QD por 7 días	Digoxina	1,20 (1,12; 1,28)	1,36 (1,21; 1,53)
<b>No se requieren ajustes de la dosis del fármaco coadministrado para los siguientes:</b>					
Acetaminofén	1000 mg	300 mg BID por 25 días	Acetaminofén	1,06† (0,98; 1,14)	1,00 (0,92; 1,09)
Etinilestradiol y levonorgestrel	0,03 mg etinilestradiol y 0,15 mg evonorgestrel	200 mg QD por 6 días	Etinilestradiol	1,07 (0,99; 1,15)	1,22 (1,10; 1,35)
			Levonorgestrel	1,06 (1,00; 1,13)	1,22 (1,11; 1,35)
Gliburida	1,25 mg	200 mg QD por 6 días	Gliburida	1,02 (0,98; 1,07)	0,93 (0,85; 1,01)
			3-cis-hidroxi-gliburida	1,01 (0,96; 1,07)	0,99 (0,91; 1,08)
			4-trans-hidroxi-gliburida	1,03 (0,97; 1,09)	0,96 (0,88; 1,04)

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEIPING TSANG  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 APODERADA

MAF revision: MPP IF 2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Hidroclorotiazida	25 mg QD por 35 días	300 mg QD por 7 días	Hidroclorotiazida	0,99 (0,95; 1,04)	0,94 (0,87; 1,01)
Metformina HCl	2000 mg	300 mg QD por 8 días	Metformina	1,20 (1,08; 1,34)	1,06 (0,93; 1,20)
Simvastatina	40 mg	300 mg QD por 7 días	Simvastatina	1,12 (0,94; 1,33)	1,09 (0,91; 1,31)
			simvastatina ácida	1,18 (1,03; 1,35)	1,26 (1,10; 1,45)
Warfarina	30 mg	300 mg QD por 12 días	(R)-warfarina	1,01 (0,96; 1,06)	1,03 (0,94; 1,13)
			(S)-warfarina	1,06 (1,00; 1,12)	1,01 (0,90; 1,13)
			INR	1,00 (0,98; 1,03)	1,05 (0,99; 1,12)

\* Dosis única salvo indicación en contrario

† AUCinf para los fármacos que se administran en una sola dosis y AUC24h para los fármacos administrados como dosis múltiples

‡ AUC0-12h

QD = una vez al día; BID = dos veces al día; INR = Índice Internacional Normalizado

### Metformina

**Tabla 11: Efecto de los fármacos coadministrados en las exposiciones sistémicas en el plasma de la metformina**

Fármacos coadministrados	Dosis de los fármacos coadministrados *	Dosis de metformina*	Relación de medias geométricas (Relación con/sin fármacos coadministrados) Sin efecto = 1,0	
			AUC†	Cmax
<b>No se requieren ajustes de dosis para los siguientes:</b>				
Gliburida	5 mg	500 mg‡	0,98§	0,99§
Furosemida	40 mg	850 mg	1,09§	1,22§
Nifedipina	10 mg	850 mg	1,16	1,21
Propranolol	40 mg	850 mg	0,90	0,94
Ibuprofeno	400 mg	850 mg	1,05§	1,07§
<b>Los fármacos que son eliminados por secreción tubular renal aumentan la acumulación de metformina (Ver "Advertencias y Precauciones" e "Interacciones Medicamentosas")</b>				
Cimetidina	400 mg	850 mg	1,40	1,61
<b>Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden causar acidosis metabólica (Ver "Advertencias y Precauciones" e "Interacciones Medicamentosas")</b>				
Topiramato†	100 mg	500 mg	1,25#	1,18

Specialist: CPB

HA approval date:

FARM. HUETPING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF revision: MTP

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Página 89 de 243

Página 10 de 62

Producto: VOKANAMET®  
Nro de registro: 58.057



\* Dosis única salvo indicación en contrario

† AUC = AUC<sub>0-∞</sub>

‡ Comprimidos de clorhidrato de metformina HCl de liberación prolongada de 500 mg

§ Relación de medias aritméticas

¶ Estudio con voluntarios sanos en estado estacionario con topiramato de 100 mg cada 12 horas y metformina de 500 mg cada 12 horas durante 7 días. Estudio realizado para evaluar la farmacocinética solamente

# AUC<sub>0-12h</sub> en el estado estacionario

**Tabla 12: Efecto de la metformina HCl en las exposiciones sistémicas del fármaco coadministrado**

Fármacos coadministrados	Dosis de los fármacos coadministrados*	Dosis de metformina*	Relación de medias geométricas (Relación con/sin fármacos coadministrados) Sin efecto = 1,0	
			AUC <sup>†</sup>	Cmax
<b>No se requirieron ajustes de dosis para los siguientes:</b>				
Gliburida	5 mg	500 mg <sup>‡</sup>	0,78 <sup>§</sup>	0,63 <sup>§</sup>
Furosemida	40 mg	850 mg	0,87 <sup>§</sup>	0,69 <sup>§</sup>
Nifedipina	10 mg	850 mg	1,10 <sup>‡</sup>	1,08
Propranolol	40 mg	850 mg	1,01 <sup>‡</sup>	0,94
Ibuprofeno	400 mg	850 mg	0,97 <sup>¶</sup>	1,01 <sup>¶</sup>
Cimetidina	400 mg	850 mg	0,95 <sup>‡</sup>	1,01

\* Dosis única salvo indicación en contrario

† AUC = AUC<sub>0-∞</sub>

‡ AUC<sub>0-24 hr</sub> reportada

§ Relación de medias aritméticas, valor p de la diferencia < 0,05

¶ Relación de medias aritméticas.

La metformina está insignificamente unida a las proteínas plasmáticas y es, por lo tanto, menos propensa a interactuar con medicamentos altamente unidos a proteína tales como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### Antes del inicio de la administración de VOKANAMET®

- Evaluar la función renal antes de iniciar la administración de VOKANAMET® y periódicamente de allí en más (ver “Advertencias y precauciones” y “Contraindicaciones”).
- En pacientes con disminución del volumen no tratados previamente con canagliflozina, normalizar el estado del volumen antes de iniciar la administración de VOKANAMET® (ver “Advertencias y precauciones” y “Uso en poblaciones específicas”).

### Descripción de la dosificación

- La dosis de VOKANAMET® es de un comprimido, dos veces al día con las comidas.

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUET PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision 2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Página 90 de 243

Página 11 de 62

- La dosis inicial y de mantenimiento de VOKANAMET® se basa en el régimen actual y función renal del paciente (ver “Posología y forma de administración – Dosis inicial basada en el régimen actual del paciente” y “Posología y forma de administración – Dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal”).
- La dosis diaria máxima recomendada es de 300 mg de canagliflozina y 2000 mg de metformina HCl en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o superior. La dosificación recomendada para pacientes con insuficiencia renal se muestra en la tabla 1 (ver “Posología y forma de administración – Dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal”).

### **Dosis inicial basada en el régimen actual del paciente**

Individualizar la dosis inicial de VOKANAMET® en base al régimen actual y función renal del paciente (ver “Posología y forma de administración – Dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal”):

#### Pacientes no tratados actualmente con canagliflozina o metformina HCl

- VOKANAMET®: un comprimido, dos veces al día, cada comprimido contiene 50 mg de canagliflozina y 500 mg de metformina HCl.

#### Pacientes tratados con metformina HCl

- VOKANAMET®: un comprimido, dos veces al día, donde la dosis diaria total contiene 100 mg de canagliflozina y la misma dosis diaria de metformina HCl o la más cercana apropiada.

#### Pacientes tratados con canagliflozina

- VOKANAMET®: un comprimido, dos veces al día, donde la dosis diaria total contiene la misma dosis diaria de canagliflozina y metformina HCl 1000 mg.

#### Pacientes ya tratados con canagliflozina y metformina HCl

- VOKANAMET®: un comprimido, dos veces al día, donde la dosis diaria total contiene la misma dosis diaria de canagliflozina y la misma, o la más cercana apropiada, dosis diaria de metformina HCl.

#### Pacientes con TFGe de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o superior y que requieren control glucémico adicional

- VOKANAMET®: para los pacientes que toleran canagliflozina 50 mg dos veces al día, aumentar la dosis de canagliflozina a 150 mg dos veces al día, con una escalada gradual de la dosis de metformina HCl basada en la tolerabilidad (ver “Reacciones adversas”).

### **Dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal**

- No se recomienda el inicio de VOKANAMET® en pacientes con una TFGe inferior a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI RING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: IF-2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es



- La tabla 1 tiene las recomendaciones posológicas en base a la TFGe (ver “Uso en poblaciones específicas” y “Estudios clínicos”).

**Tabla 1: Dosificación recomendada**

Tasa de Filtrado Glomerular estimada TFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis recomendada
TFGe 60 o superior	(ver “Posología y forma de administración”)
TFGe 45 hasta menos de 60	Limitar la dosis del componente canagliflozina a 100 mg diarios (dos comprimidos de 50 mg).
TFGe 30 hasta menos de 45 <sup>a</sup>	Evaluar el riesgo/beneficio de continuar con VOKANAMET®; limitar la dosis de canagliflozina a 100 mg diarios (dos comprimidos de 50 mg).
TFGe menor a 30	Contraindicado. Suspender VOKANAMET® (Ver “Contraindicaciones”).
Pacientes en diálisis	Contraindicado (Ver “Contraindicaciones”).

\* con albuminuria > 300 mg/día

### Uso concomitante con inductores de la enzima UDP-glucuronosiltransferasa

#### Pacientes con TFGe 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o mayor

Si un inductor de la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) se coadministra con VOKANAMET®, aumentar la dosis diaria total de canagliflozina a 200 mg en los pacientes que actualmente toleran una dosis diaria total de canagliflozina de 100 mg. La dosis diaria total de canagliflozina se puede aumentar hasta un máximo de 300 mg en pacientes que actualmente toleran 200 mg de canagliflozina y que requieren control glucémico adicional (ver “Interacciones medicamentosas”).

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

Si un inductor de UGTs (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) se coadministra con VOKANAMET®, aumentar la dosis diaria total de canagliflozina a un máximo de 200 mg en los pacientes que actualmente toleran una dosis de canagliflozina de 100 mg.

### Discontinuación de los procedimientos de imágenes con contraste yodado

Suspender VOKANAMET® en el momento de, o antes de, un procedimiento de imágenes con contraste yodado en pacientes con una TFGe menor a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en pacientes a los que se les administrará contraste yodado intraarterial. Volver a evaluar la TFGe 48 horas después del procedimiento de diagnóstico por imágenes; reiniciar la administración de VOKANAMET® si la función renal es estable (ver “Advertencias y precauciones”).

Specialist: CPB

HA approval date:

Fam. HUEI-PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revisión MTP 20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

## CONTRAINDICACIONES

VOKANAMET® está contraindicado en pacientes con:

- Insuficiencia renal severa (TFGe menor a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o en diálisis (ver “Advertencias y Precauciones” y “Uso en Poblaciones Específicas”).
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo la cetoacidosis diabética (ver “Advertencias y Precauciones”).
- Reacción de hipersensibilidad seria a la canagliflozina o la metformina HCl, tales como anafilaxis o angioedema (ver “Advertencias y Precauciones” y “Reacciones Adversas”).

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Acidosis láctica

Ha habido casos posteriores a la comercialización de acidosis láctica asociada a la metformina, incluyendo casos fatales. Estos casos tuvieron un inicio sutil y se acompañaron de síntomas inespecíficos como malestar, mialgias, dolor abdominal, distress respiratorio o aumento de la somnolencia; sin embargo, se ha producido hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes con acidosis severa. La acidosis láctica asociada a la metformina se caracterizó por concentraciones elevadas de lactato en sangre (> 5 mmol/litro), acidosis con anión gap (sin evidencia de cetonuria o cetonemia) y una relación aumentada de lactato: piruvato; los niveles plasmáticos de metformina generalmente de > 5 mcg/ml. La metformina disminuye la absorción hepática de lactato aumentando los niveles sanguíneos de lactato, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, especialmente en pacientes con riesgo.

Si se sospecha la acidosis láctica asociada con la metformina, se deben instaurar medidas de apoyo generales en un entorno hospitalario, junto con la discontinuación inmediata de VOKANAMET®. En los pacientes tratados con VOKANAMET® con diagnóstico o fuerte sospecha de acidosis láctica, se recomienda una hemodiálisis rápida para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada (la metformina es dializable, con un aclaramiento de hasta 170 ml/minuto en buenas condiciones hemodinámicas). La hemodiálisis a menudo ha dado como resultado la reversión de los síntomas y la recuperación.

Educar a los pacientes y sus familias sobre los síntomas de la acidosis láctica y si estos síntomas ocurren instruirlos a suspender VOKANAMET® y reportar estos síntomas a su médico.

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUETPING-TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF revisión: 1020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Para cada uno de los factores de riesgos conocidos y posibles para la acidosis láctica asociada con la metformina, se proporcionan recomendaciones para reducir y controlar el riesgo de la acidosis láctica asociada a metformina a continuación:

*Insuficiencia renal:* Los casos de acidosis láctica asociados a la metformina posteriores a la comercialización, se produjeron principalmente en pacientes con insuficiencia renal significativa. El riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica asociada a la metformina aumenta con la severidad de la insuficiencia renal, debido a que la metformina es excretada sustancialmente por el riñón. (ver “Posología y forma de administración”, “Propiedades farmacológicas”).

- Antes de iniciar VOKANAMET®, obtenga una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe).
- VOKANAMET® está contraindicado en pacientes con TFGe menor de 30 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>. (ver “Contraindicaciones”).
- Obtenga un TFGe al menos una vez al año en todos los pacientes que toman VOKANAMET®. En los pacientes con un riesgo aumentado de desarrollar insuficiencia renal (por ejemplo, los ancianos), la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia.

*Interacciones medicamentosas:* El uso concomitante de VOKANAMET® con fármacos específicos puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a la metformina: aquellos que deterioran la función renal, producen cambios hemodinámicos significativos, interfieren con el equilibrio ácido-base o aumentan la acumulación de metformina (por ejemplo, fármacos catiónicos) (ver “Interacciones medicamentosas”). Por lo tanto, considere un monitoreo más frecuente de los pacientes.

*65 años o más:* El riesgo de acidosis láctica asociada a la metformina aumenta con la edad del paciente, ya que los pacientes ancianos tienen una mayor probabilidad de padecer insuficiencia hepática, renal o cardíaca que los pacientes más jóvenes. Evaluar la función renal con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada (ver “Uso en Poblaciones Específicas”).

*Estudios radiológicos con contraste:* La administración de agentes de contraste yodados intravasculares en pacientes tratados con metformina, ha provocado una disminución aguda de la función renal y la aparición de acidosis láctica. Detener VOKANAMET® al momento o antes de un procedimiento de imagen con contraste yodado en pacientes con un TFGe menor a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en pacientes a los que se administrará contraste yodado intraarterial. Reevaluar la TFGe 48 horas después del procedimiento de imagen y reiniciar VOKANAMET® si la función renal es estable.

Specialist: CPB

HA approval date:

  
Farid HUETPING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF revisado 2020 P20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

*Cirugía y otros procedimientos:* La retención de alimentos y líquidos durante procedimientos quirúrgicos o de otro tipo puede aumentar el riesgo de depleción de volumen, hipotensión e insuficiencia renal.

VOKANAMET® debe discontinuarse temporalmente mientras que los pacientes han restringido la ingesta de alimentos y líquidos.

*Estados hipóxicos:* Varios de los casos posteriores a la comercialización de acidosis láctica asociada a la metformina, se produjeron en el contexto de insuficiencia cardiaca congestiva aguda (particularmente cuando se acompañaba de hipoperfusión e hipoxemia). El colapso cardiovascular (shock), el infarto agudo de miocardio, la sepsis y otras afecciones asociadas con hipoxemia se han asociado con acidosis láctica y también pueden causar azotemia prerenal. Cuando ocurran tales eventos, descontinúe VOKANAMET®.

*Consumo excesivo de alcohol:* El alcohol potencia el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactato y esto puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a la metformina. Advertir a los pacientes contra el consumo excesivo de alcohol mientras reciben VOKANAMET®.

*Insuficiencia hepática:* Los pacientes con insuficiencia hepática han desarrollado acidosis láctica asociada a metformina. Esto puede deberse a un deterioro del aclaramiento del lactato que resulta en niveles más altos de lactato en la sangre. Por lo tanto, evite el uso de VOKANAMET® en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

### **Amputación de miembros inferiores**

Se observó un riesgo mayor de amputaciones de extremidades inferiores asociadas con el uso de VOKANAMET® versus placebo en CANVAS (5,9 vs 2,8 cada 1000 pacientes-años) y CANVAS-R (7,5 vs 4,2 eventos cada 1000 pacientes-años), dos ensayos aleatorizados, controlados con placebo que evaluaron pacientes con diabetes tipo 2 que tenían enfermedad cardiovascular o que tenían riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular. Se observó el riesgo de amputaciones de miembros inferiores en los regímenes de dosis de 100 mg y 300 mg una vez al día. Los datos de amputación de CANVAS y CANVAS-R se muestran en las Tablas 3 y 4, respectivamente (ver "Reacciones Adversas").

Las amputaciones del dedo del pie y del pie medio (99 de 140 pacientes con amputaciones que recibieron canagliflozina en los dos ensayos) fueron las más frecuentes; sin embargo, también se observaron amputaciones de la pierna, por debajo y por encima de la rodilla (41 de 140 pacientes con amputaciones que recibieron canagliflozina en los dos ensayos). Algunos pacientes tuvieron amputaciones múltiples, algunas de las cuales involucran ambos miembros inferiores.

Las infecciones de las extremidades inferiores, la gangrena y las úlceras del pie diabético fueron los eventos médicos precipitantes más comunes que condujeron a la necesidad de

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEIPING-TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF revision: IF 2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

una amputación. El riesgo de amputación fue mayor en pacientes con historia basal de amputación previa, enfermedad vascular periférica y neuropatía.

Antes de iniciar VOKANAMET®, considere factores en el historial del paciente que puedan predisponer a la necesidad de amputaciones, como antecedentes de amputación previa, enfermedad vascular periférica, neuropatía y úlceras de pie diabético. Asesorar a los pacientes sobre la importancia del cuidado preventivo rutinario de los pies. Vigile a los pacientes que reciben VOKANAMET® para detectar signos y síntomas de infección (incluyendo osteomielitis), dolor o sensibilidad nuevos, llagas o úlceras en los miembros inferiores y discontinúe VOKANAMET® si ocurren estas complicaciones.

### Hipotensión

La canagliflozina provoca la contracción del volumen intravascular. Puede ocurrir hipotensión sintomática después de iniciar VOKANAMET® (ver “Reacciones Adversas”) particularmente en pacientes con deterioro de la función renal (TFGe menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), pacientes en edad avanzada, pacientes con diuréticos o medicamentos que interfieren con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA], bloqueadores de los receptores de angiotensina [BRAs]) o pacientes con la presión arterial sistólica baja. Antes de iniciar VOKANAMET® en pacientes con una o más de estas características, que aún no estaban en canagliflozina, debe ser evaluado y corregido el estado del volumen. Monitoree los signos y síntomas después de iniciar el tratamiento.

### Cetoacidosis

Se han identificado reportes de cetoacidosis, una condición potencialmente mortal seria que requiere hospitalización urgente, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 que reciben inhibidores cotransportadores de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), incluyendo canagliflozina. Se han reportado casos mortales de cetoacidosis en pacientes tomando canagliflozina. VOKANAMET® no está indicada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (ver “Indicaciones”).

Los pacientes tratados con VOKANAMET® que presentan signos y síntomas compatibles con la acidosis metabólica severa, deben ser evaluados para la cetoacidosis, independientemente de la presentación de los niveles de glucosa en la sangre, ya que la cetoacidosis asociada con VOKANAMET® puede estar presente incluso si los niveles de glucosa en la sangre son menores a 250 mg/dl. Si hay sospecha de cetoacidosis, VOKANAMET® debe suspenderse, el paciente debe ser evaluado y debe instituirse un tratamiento inmediato. El tratamiento de la cetoacidosis puede requerir insulina, líquidos y reemplazo de carbohidratos.

En muchos de los reportes posteriores a la comercialización y, particularmente en pacientes con diabetes tipo 1, no se reconoció de inmediato la presencia de cetoacidosis y la institución del tratamiento se retrasó pues los niveles de glucosa en la sangre presentados

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUET PING TSAN  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 APODERADA

MAF revision: MTP-2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

estuvieron por debajo de los que normalmente esperados para la cetoacidosis diabética (a menudo menos de 250 mg/dl). Los signos y síntomas durante la presentación fueron consistentes con la deshidratación y la acidosis metabólica severa e incluyeron náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar generalizado y falta de aliento. En algunos, pero no todos los casos, se identificaron los factores que predisponen a la cetoacidosis, como la reducción de la dosis de insulina, enfermedad febril aguda, ingesta de calorías reducida debido a una enfermedad o cirugía, trastornos pancreáticos que sugieren deficiencia de insulina (por ejemplo, diabetes tipo 1, historia de pancreatitis o cirugía de páncreas) y el abuso del alcohol.

Antes de iniciar VOKANAMET®, considere los factores en el historial clínico del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis, incluyendo la deficiencia pancreática de insulina por cualquier causa, la restricción calórica y el abuso del alcohol.

Para pacientes que se someten a una cirugía programada, considere suspender temporalmente VOKANAMET® durante al menos 3 días antes de la cirugía (Ver “Propiedades farmacológicas”).

Considerar monitorear la cetoacidosis y suspender temporalmente VOKANAMET® en otras situaciones clínicas que se sabe que predisponen a la cetoacidosis (por ejemplo, ayuno prolongado debido a una enfermedad aguda o cirugía). Asegúrese de que se hayan resuelto los factores de riesgo de cetoacidosis antes de reiniciar VOKANAMET®.

Eduque a los pacientes sobre los signos y síntomas de cetoacidosis e instruirlos para suspender VOKANAMET® y buscar atención médica inmediatamente si ocurren signos y síntomas.

### **Lesión renal aguda**


La canagliflozina causa una contracción del volumen intravascular (ver “Advertencias y Precauciones”) y puede causar lesión renal aguda. Ha habido reportes posteriores a la comercialización de lesión renal aguda, algunos de los cuales requieren hospitalización y diálisis, en pacientes que reciben inhibidores de SGLT2, incluyendo canagliflozina.

También se pueden observar aumentos de la creatinina sérica y disminuciones de la TFG estimada con el inicio de VOKANAMET® (Ver “Reacciones adversas” y “Propiedades farmacológicas”).

Antes de iniciar VOKANAMET®, considere los factores que pueden predisponer a los pacientes a lesión renal aguda incluyendo hipovolemia, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva y medicamentos concomitantes (diuréticos, inhibidores de la ECA, ARA, AINEs). Considere suspender temporalmente VOKANAMET® en el ajuste de la ingesta oral reducida (como enfermedad aguda o ayuno) o pérdidas de líquidos (como enfermedades gastrointestinales o exposición excesiva al calor); monitorear a los pacientes

Specialist: CPB

HA approval date:

  
Farm. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF rev 15 Feb 2020 P20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

en busca de signos y síntomas de lesión renal aguda. Si ocurre una lesión renal aguda, descontinuar VOKANAMET® con prontitud e instituir el tratamiento.

La función renal debe evaluarse antes del inicio de VOKANAMET® y monitorear periódicamente a partir de entonces.

### **Urosepsis y pielonefritis**

Ha habido reportes posteriores a la comercialización de infecciones de las vías urinarias serias, incluyendo sepsis urinaria y pielonefritis requiriendo hospitalización en pacientes recibiendo inhibidores SGLT2, incluyendo la canagliflozina. El tratamiento con inhibidores de SGLT2 aumenta el riesgo de infecciones del tracto urinario. Evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de las infecciones del tracto urinario y tratar lo más pronto posible, si está indicado (ver “Reacciones Adversas”).

### **Hipoglucemia con el uso concomitante de sulfonilurea o insulina**

La insulina y los secretagogos de la insulina son conocidos por causar hipoglucemia. VOKANAMET® puede aumentar el riesgo de hipoglucemia cuando se combina con la insulina o con un secretagogo de insulina (ver “Reacciones Adversas”). Por lo tanto, una dosis más baja de insulina o del secretagogo de la insulina, puede ser necesaria para reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con VOKANAMET®.

### **Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)**

Se han identificado informes de fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier), una infección necrotizante poco frecuente pero seria y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente, en la vigilancia posterior a la comercialización en pacientes con diabetes mellitus que reciben inhibidores de SGLT2, incluida la canagliflozina. Se han registrado casos tanto en mujeres como en hombres. Los resultados serios han incluido hospitalización, cirugías múltiples y muerte.


Los pacientes tratados con VOKANAMET® que presenten dolor o sensibilidad, eritema o hinchazón en la zona genital o perineal, junto con fiebre o malestar, deben ser evaluados para determinar la presencia de fascitis necrotizante. En caso de sospecha, comenzar el tratamiento inmediatamente con antibióticos de amplio espectro y, si es necesario, desbridamiento quirúrgico. Discontinuar VOKANAMET®, controlar de cerca los niveles de glucosa en sangre y proporcionar una terapia alternativa apropiada para el control glucémico.

### **Infecciones micóticas genitales**

La canagliflozina aumenta el riesgo de infecciones micóticas genitales. Los pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales y varones no circuncidados eran más

Specialist: CPB

HA approval date:

  
Fann HUET PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF revision: 002-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

propensos a desarrollar infecciones micóticas genitales (ver “Reacciones Adversas”).  
Monitorear y tratar adecuadamente.

### Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y anafilaxia, con canagliflozina. Estas reacciones se produjeron generalmente de horas a días después del inicio de la canagliflozina. Si se producen reacciones de hipersensibilidad, discontinuar el uso de VOKANAMET®; tratar y monitorear hasta que los signos y síntomas se resuelvan (ver “Contraindicaciones” y “Reacciones Adversas”).

### Fractura ósea

Se observó un aumento del riesgo de fracturas óseas, que se producen tan pronto como a las 12 semanas después de iniciar el tratamiento, en pacientes que utilizaban canagliflozina en el ensayo CANVAS (ver “Estudios clínicos”). Considere los factores que contribuyen al riesgo de fractura antes de iniciar VOKANAMET® (ver “Reacciones Adversas”).

### Niveles de vitamina B12

En estudios clínicos de metformina HCl de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales séricos de la vitamina B12 en aproximadamente el 7% de los pacientes. Dichas disminuciones, posiblemente debido a la interferencia con la absorción de B12 del complejo factor intrínseco B12, puede asociarse con anemia, pero parece ser rápidamente reversibles con la discontinuación de la metformina HCl o de los suplementos de vitamina B12. Ciertos individuos (aquellos con insuficiencia de vitamina B12 o la ingesta de calcio o absorción parecen estar predispuestos a desarrollar niveles de vitamina B12 subnormales. Medir los parámetros hematológicos anualmente y la vitamina B12 en intervalos de 2 a 3 años, en pacientes tratados con VOKANAMET® y controlar cualquier anomalía (ver “Reacciones adversas”).

## REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas importantes se discuten con más detalle en otras secciones en el etiquetado:

- Acidosis láctica (ver “Advertencias y Precauciones”)
- Amputación de miembros inferiores (ver “Advertencias y Precauciones”)
- Hipotensión (ver “Advertencias y Precauciones”)
- Cetoacidosis (ver “Advertencias y Precauciones”)
- Lesión renal aguda (ver “Advertencias y Precauciones”)

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUI-PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF revisado: 2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es



- Urosepsis y pielonefritis (ver “Advertencias y Precauciones”)
- Hipoglucemia con el uso concomitante con sulfonilurea o insulina (ver “Advertencias y Precauciones”)
- Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) (ver “Advertencias y Precauciones”)
- Infecciones micóticas genitales (ver “Advertencias y Precauciones”)
- Reacciones de hipersensibilidad (ver “Advertencias y Precauciones”)
- Fractura de hueso (ver “Advertencias y Precauciones”)
- Deficiencia de vitamina B12 (ver “Advertencias y Precauciones”)

### Experiencia de los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

### Grupo de estudios controlados con placebo para el control glucémico

#### *Canagliflozina*

Los datos en la Tabla 2 se derivan de cuatro estudios de 26 semanas controlados con placebo, en los que la canagliflozina se utilizó como monoterapia en un ensayo y como tratamiento complementario en tres ensayos. Estos datos reflejan la exposición de 1.667 pacientes a la canagliflozina y una duración media de exposición a la canagliflozina de 24 semanas con 1.275 sujetos expuestos a una combinación de canagliflozina y metformina HCl. Los pacientes recibieron 100 mg de canagliflozina (N=833), 300 mg de canagliflozina (N=834) o placebo (N=646) una vez al día. La dosis media diaria de metformina HCl fue de 2.138 mg (SD 337,3) para los 1.275 pacientes en los tres ensayos controlados con placebo de adición de metformina HCl. La edad promedio de la población fue de 56 años y el 2% eran mayores de 75 años de edad. El cincuenta por ciento (50%) de la población eran hombres y el 72% caucásicos, el 12% asiáticos y el 5% negros o afroamericanos. Al inicio del estudio, la población había tenido diabetes durante un promedio de 7,3 años, tenían una HbA1C media del 8,0% y el 20% tenían complicaciones microvasculares establecidas por la diabetes. La condición basal de la función renal era normal o estaba ligeramente alterada (media TFGe de 88 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

La Tabla 2 muestra las reacciones adversas comunes asociadas con el uso de la canagliflozina. Estas reacciones adversas no estaban presentes al inicio del estudio, se produjeron con mayor frecuencia con la canagliflozina que con el placebo y se produjeron en al menos 2% de los pacientes tratados con 100 mg de canagliflozina o 300 mg de canagliflozina.

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm HIELDING TEAM  
CO-SUB  
MAF revision: MTP-2020-20413879-APN-DGA#ANMAT  
QC: GFM  
AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es  
Página 100 de 243

**Tabla 2: Reacciones adversas de los cuatro estudios agrupados de 26 semanas controlados con placebo reportados en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con canagliflozina \***

Reacción adversa	Placebo N=646	Canagliflozina 100 mg N=833	Canagliflozina 300 mg N=834
Infecciones del tracto urinario <sup>‡</sup>	3,8%	5,9%	4,4%
Aumento de la micción <sup>§</sup>	0,7%	5,1%	4,6%
Sed <sup>#</sup>	0,1%	2,8%	2,4%
Estreñimiento	0,9%	1,8%	2,4%
Náusea	1,6%	2,1%	2,3%
	<b>N=312</b>	<b>N=425</b>	<b>N=430</b>
Infecciones micóticas genitales femeninas <sup>†</sup>	2,8%	10,6%	11,6%
Prurito vulvovaginal	0,0%	1,6%	3,2%
	<b>N=334</b>	<b>N=408</b>	<b>N=404</b>
Infecciones micóticas genitales masculinas <sup>¶</sup>	0,7%	4,2%	3,8%

\* Los cuatro estudios controlados con placebo incluyen un estudio de monoterapia y tres estudios de adición de combinación con metformina HCl, metformina HCl y sulfonilurea o con metformina HCl y pioglitazona.

† Las infecciones micóticas genitales femeninas incluyen las siguientes reacciones adversas: candidiasis vulvovaginal, infección vulvovaginal micótica, vulvovaginitis, infección vaginal, vulvitis e infección genital por hongos.

‡ Las infecciones del tracto urinario incluyen las siguientes reacciones adversas: infección del tracto urinario, cistitis, infección renal y urosepsis.

§ Aumento de la micción incluye las siguientes reacciones adversas: poliuria, polaquiuria, aumento en la producción de orina, urgencia de micción y nicturia.

¶ Las infecciones micóticas genitales en hombres incluyen las siguientes reacciones adversas: balanitis o balanopostitis, candida por balanitis e infección genital por hongos.

# Sed incluye las siguientes reacciones adversas: Sed, sequedad en la boca y polidipsia.

Nota: Los porcentajes fueron ponderados por estudios. Los pesos de estudio fueron proporcionales a la media armónica de los tres tamaños de muestra de tratamiento.

También se reportó dolor abdominal con mayor frecuencia en pacientes que tomaron canagliflozina de 100 mg (1,8%), de 300 mg (1,7%) que en pacientes que tomaron placebo (0,8%).

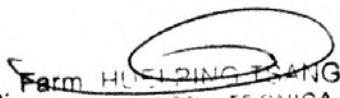
### Canagliflozina y metformina HCl

La incidencia y el tipo de reacciones adversas en los tres ensayos de 26 semanas controlado con placebo con adición de comprimidos de metformina HCl, representan la mayoría de los datos de los cuatro estudios controlados con placebo de 26 semanas, fue similar a las reacciones adversas descritas en la Tabla 2. No se identificaron reacciones adversas adicionales en la puesta en el agrupamiento de estos tres ensayos controlados con placebo, que incluyeron comprimidos de metformina HCl en relación con los cuatro ensayos controlados con placebo.

En un estudio con canagliflozina como terapia combinada inicial con metformina HCl (ver "Estudios Clínicos"), se observó un aumento de la incidencia de diarrea en los grupos de combinación de canagliflozina y metformina HCl (4,2%) en comparación con los grupos con canagliflozina o metformina HCl en monoterapia (1,7%).

Specialist: CPB

HA approval date:

  
 Farm HUI-LING TSANG  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 APODERADA

MAF revision: 1020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Página 101 de 243

Página 22 de 62

Ensayo controlado con placebo en la nefropatía diabética

Se evaluó la aparición de reacciones adversas para la canagliflozina en pacientes que participan en CREDENCE, un estudio de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética con albuminuria > 300 mg/día (Ver “Estudios clínicos”). Estos datos reflejan la exposición de 2201 pacientes a canagliflozina y una duración media de exposición a canagliflozina de 137 semanas.

La tasa de amputación de miembros inferiores asociada al uso de canagliflozina 100 mg en relación al placebo fue 12,3 vs 11,2 eventos por 1000 pacientes-años, respectivamente, en CREDENCE, un estudio de resultados clínicos de pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía diabética, con una duración media de 2,6 años de seguimiento (Ver “Estudios clínicos”).

En CREDENCE, las tasas de incidencia de eventos adjudicados de cetoacidosis diabética (CAD) fueron 0,21 (0,5%, 12/2200) y 0,03 (0,1%, 2/2197) por 100 pacientes-años de seguimiento con canagliflozina 100 mg y placebo, respectivamente (Ver “Advertencias y precauciones”). En CREDENCE, la incidencia de lesión renal aguda fue similar entre canagliflozina 100 mg y placebo (Ver “Advertencias y precauciones”).

En CREDENCE, la incidencia de hipotensión fue 2,8% y 1,5% para canagliflozina 100 mg y placebo, respectivamente (Ver “Advertencias y precauciones”).

Grupo de ensayos controlados con placebo y activo para control glucémico y resultados cardiovasculares

La aparición de reacciones adversas para canagliflozina fue evaluada en pacientes que participan de los ensayos controlados con placebo y activo, y en un análisis integrado de dos ensayos cardiovasculares, CANVAS y CANVAS-R.

Los tipos y frecuencia de las reacciones adversas comunes observadas en el agrupamiento de ocho ensayos clínicos (que reflejan una exposición de 6177 pacientes a la canagliflozina), fueron consistentes con los que figuran en la Tabla 2. Los porcentajes fueron ponderados por estudios. Los pesos de estudio fueron proporcionales a la media armónica de los tres tamaños de muestra de tratamiento. En este agrupamiento, también se asoció la canagliflozina con las reacciones adversas de fatiga (1,8%; 2,2% y 2,0% con el comparador, canagliflozina de 100 mg y canagliflozina de 300 mg, respectivamente) y pérdida de fuerza o energía (es decir, astenia) (0,6%; 0,7% y 1,1% con el comparador, canagliflozina de 100 mg y canagliflozina de 300 mg, respectivamente).

En el agrupamiento de ocho estudios clínicos, la tasa de incidencia de pancreatitis (aguda o crónica) fue del 0,1%, 0,2% y 0,1% que recibían el comparador, canagliflozina 100 mg y canagliflozina 300 mg, respectivamente.

Specialist: CPB

HA approval date:

HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revisado: 2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

En el agrupamiento de ocho ensayos clínicos, las reacciones adversas relacionadas con la hipersensibilidad (incluyendo eritema, salpullido, prurito, urticaria y angioedema) ocurrieron en el 3,0%, el 3,8% y el 4,2% de los pacientes recibiendo el comparador, canagliflozina de 100 mg y canagliflozina de 300 mg, respectivamente. Cinco pacientes experimentaron reacciones adversas serias de hipersensibilidad con la canagliflozina, que incluyó 4 pacientes con urticaria y 1 paciente con un salpullido difuso y urticaria, ocurriendo a pocas horas de la exposición a la canagliflozina. Entre estos pacientes, 2 pacientes descontinuaron la canagliflozina. Un paciente con urticaria tuvo recurrencia cuando se reinició la canagliflozina.

Las reacciones adversas relacionadas a la fotosensibilidad (incluyendo reacción de fotosensibilidad, erupción solar polimorfa y quemadura del sol), ocurrieron en el 0,1%, 0,2% y el 0,2% de los pacientes que recibieron el comparador, canagliflozina de 100 mg y canagliflozina de 300 mg, respectivamente.

Otras reacciones adversas, que ocurrieron con más frecuencia con la canagliflozina que con el comparador fueron:

Amputación de miembros inferiores

Se observó un mayor riesgo de amputación de miembros inferiores asociadas con canagliflozina en CANVAS (5,9 vs 2,8 eventos por 1000 pacientes-años) y CANVAS-R (7,5 vs 4,2 eventos por 1000 pacientes-años), dos ensayos aleatorizados, controlados con placebo que evaluaron pacientes con diabetes tipo 2 que habían establecido enfermedad cardiovascular o estaban en riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular. Los pacientes en CANVAS y CANVAS-R fueron seguidos durante un promedio de 5,7 y 2,1 años, respectivamente (ver "Estudios clínicos"). Los datos de amputación de CANVAS y CANVAS-R se muestran en las Tablas 2 y 3, respectivamente (ver "Advertencias y Precauciones").

**Tabla 3: Amputaciones de CANVAS**

	Placebo N=1441	Canagliflozina 100 mg N=1445	Canagliflozina 300 mg N=1441	Canagliflozina (agrupados) N=2886
Pacientes con amputación, n (%)	22 (1,5)	50 (3,5)	45 (3,1)	95 (3,3)
Amputaciones totales	33	83	79	162
Tasa de incidencia de la amputación (por 1000 pacientes-años)	2,8	6,2	5,5	5,9
Relación de riesgos (IC 95%)	--	2,24 (1,36; 3,69)	2,01 (1,20; 3,34)	2,12 (1,34; 3,38)

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

**Tabla 3: Amputaciones de CANVAS-R**

	Placebo N=2903	Canagliflozina 100 mg (con titulación ascendente a 300 mg)
--	-------------------	---

Specialist: CPB

MAF revisión: 2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

Farm HUI PING TSAN  
 SO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

		N=2904
Pacientes con amputación, n (%)	25 (0,9)	45 (1,5)
Amputaciones totales	36	59
Tasa de incidencia de la amputación (por 1000 pacientes-años)	4,2	7,5
Relación de riesgos (IC 95%)	--	1,80 (1,10; 2,93)

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

### Carcinoma de células renales

En el ensayo CANVAS (duración media del seguimiento de 5,7 años) (ver “Estudios clínicos”), la incidencia de carcinoma de células renales fue del 0,15% (2/1331) y del 0,29% (8/2716) para el placebo y la canagliflozina, respectivamente, con la exclusión de pacientes con menos de 6 meses de seguimiento, menos de 90 días de tratamiento o antecedentes de carcinoma de células renales. No se pudo establecer una relación causal con la canagliflozina debido al número limitado de casos.

### Reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen

La canagliflozina resulta en una diuresis osmótica, lo que puede conducir a reducciones en el volumen intravascular. En ensayos clínicos para el control glucémico, el tratamiento con canagliflozina se asoció con un aumento dependiente de la dosis en la incidencia de reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen (por ejemplo, hipotensión, mareo postural, hipotensión ortostática, síncope y deshidratación). Se observó un aumento de la incidencia en los pacientes en la dosis de 300 mg. Los tres factores asociados con el mayor incremento de reacciones adversas en estos ensayos, relacionadas con la depleción de volumen, fueron el uso de diuréticos de asa, insuficiencia renal moderada (TFGe 30 a menos de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y una edad de 75 años y mayores (Tabla 5) (ver “Posología y forma de Administración”, “Advertencias y Precauciones” y “Uso en Poblaciones Específicas”).

**Tabla 5: Pacientes con al menos una reacción adversa relacionada con la depleción de volumen (resultados agrupados de 8 estudios clínicos para el control glucémico)**

Característica de la condición basal	Grupo comparador* %	Canagliflozina de 100 mg %	Canagliflozina de 300 mg %
En la población general	1,5%	2,3%	3,4%
75 años de edad y mayores†	2,6%	4,9%	8,7%
TFGe menor de 60 ml/min/1,73 m <sup>2†</sup>	2,5%	4,7%	8,1%
Uso de diuréticos de asa†	4,7%	3,2%	8,8%

\*Incluye los grupos de placebo y comparador activo

† Pacientes que podrían tener más de 1 de los factores de riesgo enumerados

### Caídas

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

MAF revisión: 2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

En un agrupamiento de nueve estudios clínicos con una duración media de exposición a la canagliflozina de 85 semanas, la proporción de pacientes que experimentaron caídas fue del 1,3%, del 1,5% y del 2,1% con el comparador, canagliflozina de 100 mg y canagliflozina de 300 mg, respectivamente. El mayor riesgo de caídas para los pacientes tratados con canagliflozina se observó dentro de las primeras semanas de tratamiento.

#### Infecciones micóticas genitales

En el agrupamiento de cuatro estudios clínicos controlados con placebo para el control glucémico, las infecciones micóticas genitales femeninas (por ejemplo, infección micótica vulvovaginal, candidiasis vulvovaginal y vulvovaginitis) ocurrieron en el 2,8%, en el 10,6% y en el 11,6% de las mujeres tratadas con placebo, con canagliflozina de 100 mg y con canagliflozina de 300 mg, respectivamente. Las pacientes con una historia de infecciones micóticas genitales eran más propensas a desarrollar infecciones micóticas en genitales con la canagliflozina. Las pacientes femeninas, que desarrollaron infecciones micóticas genitales con la canagliflozina, eran más propensas a experimentar recurrencia y requerir tratamiento con agentes antimicóticos orales o tópicos y agentes antimicrobianos. En las mujeres, la discontinuación debido a las infecciones micóticas genitales ocurrió en el 0% y el 0,7% de las pacientes tratadas con placebo y canagliflozina, respectivamente (ver "Advertencias y Precauciones").

En el agrupamiento de cuatro estudios clínicos controlados con placebo, las infecciones micóticas genitales en hombres (por ejemplo, balanitis por *Candida*, balanopostitis) ocurrieron en el 0,7%, en el 4,2% y en el 3,8% de los hombres tratados con placebo, con canagliflozina de 100 mg y con canagliflozina de 300 mg, respectivamente. Las infecciones micóticas genitales masculinas ocurrieron más comúnmente en hombres no circuncidados y en hombres con un historial previo de balanitis o balanopostitis. Los pacientes masculinos que desarrollaron infecciones micóticas genitales con la canagliflozina eran más propensos a experimentar infecciones recurrentes (22% con canagliflozina versus ninguno con placebo) y requerir tratamiento con agentes antimicóticos orales o tópicos y agentes antimicrobianos, que los pacientes con comparadores. En los hombres, la discontinuación debido a las infecciones micóticas genitales ocurrió en el 0% y el 0,5% de los pacientes tratados con placebo y canagliflozina, respectivamente.

En un análisis agrupado de 8 estudios aleatorizados que evaluaban el control glucémico, se reportó fimosis en el 0,3% de los pacientes masculinos no circuncidados tratados con la canagliflozina y el 0,2% requirieron circuncisión para tratar la fimosis (ver "Advertencias y Precauciones").

#### Hipoglucemia

En los estudios clínicos del control glucémico de canagliflozina, la hipoglucemia se definió como cualquier caso, independientemente de los síntomas, donde se documentó hipoglucemia bioquímica (cualquier valor de glucosa por debajo de o igual a 70 mg/dl). La hipoglucemia severa fue definida como un evento consistente con la hipoglucemia donde el paciente requirió la ayuda de otra persona para recuperarse, perdió el conocimiento o experimentó una convulsión (independientemente de si se obtuvo documentación

Specialist: CPB

Farm. HUEL PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

HA approval date:

MAF revision: 2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

bioquímica de un valor bajo de glucosa). En estudios clínicos individuales del control glucémico (ver “Estudios Clínicos”), los episodios de hipoglucemia se produjeron a una tasa más alta cuando se coadministra la canagliflozina con insulina o sulfonilureas (Tabla 6) (ver “Advertencias y Precauciones”).

**Tabla 6: Incidencia de hipoglucemia \* en estudios clínicos aleatorizados del control glucémico**

Monoterapia (26 semanas)	Placebo (N = 192)	Canagliflozina de 100 mg (N = 195)	Canagliflozina de 300 mg (N = 197)
En general [N (%)]	5 (2,6)	7 (3,6)	6 (3,0)
En combinación con metformina HCl (26 semanas)	Placebo + Metformina HCl (N = 183)	Canagliflozina de 100 mg + Metformina HCl (N = 368)	Canagliflozina de 300 mg + Metformina HCl (N = 367)
En general [N (%)]	3 (1,6)	16 (4,3)	17 (4,6)
Severo [N (%)] <sup>†</sup>	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,3)
En combinación con metformina HCl (18 semanas) <sup>‡</sup>	Placebo (N = 93)	Canagliflozina de 100 mg (N = 93)	Canagliflozina de 300 mg (N = 93)
En general [N (%)]	3 (3,2)	4 (4,3)	3 (3,2)
En combinación con metformina HCl + sulfonilurea (26 semanas)	Placebo + Metformina HCl + Sulfonilurea (N = 156)	Canagliflozina de 100 mg + Metformina HCl + Sulfonilurea (N = 157)	Canagliflozina de 300 mg + Metformina HCl + Sulfonilurea (N = 156)
En general [N (%)]	24 (15,4)	43 (27,4)	47 (30,1)
Severo [N (%)] <sup>†</sup>	1 (0,6)	1 (0,6)	0
En combinación con metformina HCl + pioglitazona (26 semanas)	Placebo + Metformina HCl + Pioglitazona (N = 115)	Canagliflozina de 100 mg + Metformina HCl + Pioglitazona (N = 113)	Canagliflozina de 300 mg + Metformina HCl + Pioglitazona (N = 114)
En general [N (%)]	3 (2,6)	3 (2,7)	6 (5,3)
En combinación con insulina (18 semanas)	Placebo (N = 565)	Canagliflozina de 100 mg (N = 566)	Canagliflozina de 300 mg (N = 587)
En general [N (%)]	208 (36,8)	279 (49,3)	285 (48,6)
Severo [N (%)] <sup>†</sup>	14 (2,5)	10 (1,8)	16 (2,7)
En combinación con insulina y metformina HCl (18 semanas) <sup>§</sup>	Placebo (N = 145)	Canagliflozina de 100 mg (N = 139)	Canagliflozina de 300 mg (N = 148)
En general [N (%)]	66 (45,5)	58 (41,7)	70 (47,3)
Severo [N (%)] <sup>†</sup>	4 (2,8)	1 (0,7)	3 (2,0)

\* Número de pacientes que experimentan al menos un evento de hipoglucemia basado en episodios documentados bioquímicamente o en eventos hipoglucémicos severos en la población de intención de tratar.

† Los episodios severos de hipoglucemia se definieron como aquellos en los que el paciente necesitó la asistencia de otra persona para recuperarse, perdió el conocimiento o experimentó convulsión (independientemente de si se obtuvo documentación bioquímica de un valor bajo de glucosa)

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUELPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revisión: 2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

- ‡ Estudio clínico Fase 2 con la dosificación dos veces al día (50 mg o 150 mg dos veces al día en combinación con metformina)  
§ Subgrupo de pacientes (N = 287) del subestudio de insulina en canagliflozina en combinación con metformina e insulina (con o sin otros agentes antiglicémicos)

### Fractura ósea

En el ensayo CANVAS (ver “Estudios Clínicos”), las tasas de incidencia de todas las fracturas óseas adjudicadas fueron 1,09, 1,59 y 1,79 eventos por 100 paciente-años seguimiento con respecto al placebo, canagliflozina de 100 mg y canagliflozina de 300 mg, respectivamente. El desequilibrio de las fracturas se observó dentro de las primeras 26 semanas de tratamiento y permaneció hasta el final del ensayo. Las fracturas fueron más propensas a deberse a un trauma menor (por ejemplo, caída de una altura no mayor que estando de pie) y afectar la porción distal de las extremidades superiores e inferiores (ver “Advertencias y precauciones”).

### Metformina HCl

Las reacciones adversas más comunes (5% o mayor incidencia) debido al inicio de la metformina HCl fueron la diarrea, las náuseas, los vómitos, la flatulencia, la astenia, la indigestión, el malestar abdominal y el dolor de cabeza.

El tratamiento a largo plazo con metformina HCl se ha asociado con una disminución en la vitamina B12, que puede resultar en deficiencia de vitamina B12 clínicamente significativa (por ejemplo, anemia megaloblástica) (ver “Advertencias y precauciones”).

### Pruebas de laboratorio y de imágenes

#### *Aumentos de la creatinina sérica y disminuciones de la TFGe*

El inicio de canagliflozina provoca un aumento de la creatinina sérica y una disminución de la TFG estimada. En pacientes con insuficiencia renal moderada, el aumento de la creatinina sérica generalmente no supera 0,2 mg/dl, ocurre dentro de las primeras 6 semanas del inicio del tratamiento y luego se estabiliza. Los aumentos que no se ajustan a este patrón deben conllevar una pronta evaluación adicional para excluir la posibilidad de daño renal agudo (Ver “Advertencias y precauciones” y “Mecanismo de acción”). El efecto agudo sobre la TFGe se revierte después de la suspensión del tratamiento, lo cual sugiere que los cambios hemodinámicos agudos pueden desempeñar una función en los cambios de la función renal observados con canagliflozina.

#### *Aumentos en el potasio sérico*

En una población agrupada de pacientes (N=723) en los ensayos del control glucémico con insuficiencia renal moderada (TFGe 45 a menos de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), los aumentos en el potasio sérico a más de 5,4 mEq/L y por encima del 15%, ocurrieron en el 5,3%, el 5,0% y el 8,8% de los pacientes tratados con placebo, con canagliflozina de 100 mg y con canagliflozina de 300 mg, respectivamente. Aumentos severos (mayores de o iguales a 6,5 mEq/L) ocurrieron en el 0,4% de los pacientes tratados con placebo, en ningún paciente tratado con canagliflozina de 100 mg y en el 1,3% de los pacientes tratados con canagliflozina de 300 mg.

Specialist: CPB

Farm. HUEI PING TSANG  
SQ-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MTF  
QC: GFM

IF-2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es



En estos pacientes, se observaron, con mayor frecuencia, aumentos en el potasio en aquellos con potasio elevado en la condición basal. Entre los pacientes con insuficiencia renal moderada, aproximadamente el 84% estaban tomando medicamentos que interferían con la excreción de potasio, como los diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueadores de los receptores de la angiotensina (ver “Advertencias y precauciones” y “Uso en Poblaciones Específicas”).

En CREDENCE, no se observó ninguna diferencia en la potasio sérico, ningún aumento de eventos adversos de hiperpotasemia y ningún aumento del incremento absoluto >6,5 mEq/l) ni relativo (> del límite superior de la normalidad and >15% de aumento con respecto al inicio) en el potasio sérico con canagliflozina 100 mg con respecto al placebo.

*Aumentos de la lipoproteína de baja densidad (LDL-C) del colesterol y de la lipoproteína no de alta densidad (no HDL-C) del colesterol*

En el agrupamiento de cuatro estudios controlados con placebo del control glucémico, se observaron aumentos relacionados con la dosis en el LDL-C con la canagliflozina. Los cambios medios (porcentaje de cambios) desde el inicio en LDL-C con respecto al placebo, fueron de 4,4 mg/dl (4,5%) y de 8,2 mg/dl (8,0%) con canagliflozina de 100 mg y canagliflozina de 300 mg, respectivamente. Los niveles de la condición basal media del LDL-C eran de 104 a 110 mg / dl entre los grupos de tratamiento.

Se observaron aumentos relacionados con la dosis en el no HDL-C con la canagliflozina. Los cambios medios (porcentaje de cambios) desde el valor basal en el no-HDL-C en relación al placebo, fueron de 2,1 mg/dl (1,5%) y de 5,1 mg/dl (3,6%) con canagliflozina de 100 mg y de 300 mg, respectivamente. Los niveles de la condición basal media del no-HDL-C eran de 140 a 147 mg/dl entre los grupos de tratamiento.

*Aumentos en la hemoglobina*

En el agrupamiento de cuatro estudios controlados con placebo del control glucémico, los cambios medios (porcentaje de cambios) del valor basal de la hemoglobina fueron de -0,18 g/dl (-1,1%) con placebo, de 0,47 g/dl (3,5%) con canagliflozina de 100 mg y de 0,51 g/dl (3,8%) con canagliflozina de 300 mg. El valor basal medio de la hemoglobina fue de aproximadamente 14,1 g/dl en todos los grupos de tratamiento. Al final del tratamiento, el 0,8%, 4,0% y 2,7% de los pacientes tratados con placebo, canagliflozina de 100 mg y canagliflozina de 300 mg, respectivamente, presentaban la hemoglobina por encima del límite superior de la normalidad.

*Disminución de la densidad mineral ósea*

La densidad mineral ósea (DMO) se midió con radioabsorciometría de doble energía en un estudio clínico de 714 adultos mayores (con una edad promedio de 64 años). A los 2 años, los pacientes aleatorizados a canagliflozina de 100 mg y canagliflozina de 300 mg, tuvieron disminuciones corregidas con placebo de la densidad mineral ósea en la cadera de un total de 0,9% y de 1,2%, respectivamente, y en la columna lumbar de 0,3% y de 0,7%, respectivamente. Adicionalmente, los descensos del DMO ajustado por placebo, fueron del 0,1% en el cuello femoral para ambas dosis de canagliflozina y del 0,4% en el antebrazo

Specialist: CPB

MAF revision: MTP  
IF 2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

Farm. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Página 108 de 243

distal en los pacientes aleatorizados a canagliflozina de 300 mg. El cambio ajustado por placebo en el antebrazo distal para los pacientes aleatorizados a canagliflozina de 100 mg fue del 0%.

## EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN

Se han identificado reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de la canagliflozina. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

### Canagliflozina

- Cetoacidosis
- Lesión renal aguda
- Anafilaxis, Angioedema
- Urosepsis y pielonefritis
- Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

### Metformina HCl

- Lesión hepática colestásica, hepatocelular y hepatocelular mixta.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### Interacciones medicamentosas con metformina

Tabla 7: Interacciones medicamentosas clínicamente significativas con metformina

<b>Inhibidores de la anhidrasa carbónica</b>	
<i>Impacto clínico:</i>	Los inhibidores de la anhidrasa carbónica frecuentemente disminuyen el bicarbonato sérico e inducen la brecha no aniónica, la acidosis metabólica hiperclorémica. El uso concomitante de estos fármacos con VOKANAMET® puede aumentar el riesgo de acidosis láctica.
<i>Intervención:</i>	Considere un monitoreo más frecuente de estos pacientes.
<i>Ejemplos:</i>	Topiramato u otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida)
<b>Fármacos que reducen el aclaramiento de metformina</b>	
<i>Impacto clínico:</i>	El uso concomitante de fármacos que interfieren con los sistemas comunes de transporte tubular renal involucrados en la eliminación renal de metformina (por ejemplo, transportador de cationes orgánicos 2 [OCT2]/inhibidores de extrusión de multifármacos y toxinas [MATE])

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG  
DIRECTORA TÉCNICA

MAF revision: F-1020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Página 109 de 243

Página 30 de 62

	podrían aumentar la exposición sistémica a la metformina y aumentar el riesgo de acidosis láctica (Ver “Propiedades farmacológicas”).
<i>Intervención:</i>	Considere los beneficios y riesgos del uso concomitante.
<i>Ejemplos:</i>	Ranolazina, vandetanib, dolutegravir, y cimetidina
<b>Alcohol</b>	
<i>Impacto clínico:</i>	Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina HCl sobre el metabolismo del lactato.
<i>Intervención:</i>	Advierta a los pacientes contra el consumo excesivo de alcohol mientras reciben VOKANAMET®.
<b>Secretagogos de insulina o insulina</b>	
<i>Impacto clínico:</i>	La coadministración de VOKANAMET® con un secretagogo de insulina (por ejemplo, sulfonilurea) o insulina puede aumentar el riesgo de hipoglucemia.
<i>Intervención:</i>	Los pacientes que reciben un secretagogo de insulina o insulina pueden requerir dosis más bajas del secretagogo de insulina o insulina.
<b>Fármacos que afectan el control glucémico</b>	
<i>Impacto clínico:</i>	Ciertos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden conducir a la pérdida del control de la glucemia.
<i>Intervención:</i>	Cuando tales fármacos se administran a un paciente que recibe VOKANAMET®, monitorear la pérdida de control de la glucosa en sangre. Cuando estos fármacos son retirados a un paciente que recibe VOKANAMET®, monitorear la hipoglucemia.
<i>Ejemplos:</i>	Tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueantes de los canales de calcio e isoniazida.

### Interacción medicamentosa con la canagliflozina

**Tabla 8: Interacciones medicamentosas clínicamente significativas con canagliflozina**

<b>Inductores de enzimas UGT</b>	
<i>Impacto clínico:</i>	Pueden reducir la eficacia de VOKANAMET®.
<i>Intervención:</i>	Si un inductor de UGTs se administra concomitantemente con VOKANAMET® en pacientes con TFGe de 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> o superior, aumentar la dosis diaria total de canagliflozina a 200 mg en pacientes que actualmente toleran VOKANAMET® con una dosis diaria total de 100 mg de canagliflozina. La dosis diaria total de canagliflozina puede aumentarse a 300 mg en pacientes que actualmente toleran 200 mg de canagliflozina y requieren control glucémico adicional.  Si se administra concomitantemente un inductor de UGT con VOKANAMET® en pacientes con un TFGe menor a 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , aumentar la dosis diaria total de canagliflozina a 200 mg en pacientes que

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

MAF revision: 4179 IF-2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Página 110 de 243

Página 31 de 62

	actualmente toleran 100 mg de canagliflozina (Ver “Posología y forma de administración” y “Propiedades farmacológicas”).
<i>Ejemplos:</i>	Rifampina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir
<b>Digoxina</b>	
<i>Impacto clínico:</i>	La canagliflozina aumenta la exposición a la digoxina (Ver “Propiedades farmacológicas”).
<i>Intervención:</i>	Monitorear a los pacientes que toman VOKANAMET® con digoxina concomitante por la necesidad de ajustar la dosis de digoxina.
<b>Interferencia de drogas/pruebas de laboratorio</b>	
<b>Prueba de glucosa en orina positiva</b>	
<i>Intervención:</i>	No se recomienda el monitoreo de control de la glucemia con pruebas de glucosa en orina en los pacientes que toman inhibidores de SGLT2, ya que los inhibidores de SGLT2 aumentan la excreción urinaria de la glucosa y darán lugar a pruebas positivas de glucosa en orina. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glucémico.
<b>Ensayo de interferencia con 1,5 anhidroglucitol (1,5-AG)</b>	
<i>Intervención:</i>	No se recomienda el monitoreo de control de la glucemia con ensayos 1,5-AG ya que las mediciones de 1,5-AG no son confiables para evaluar el control glucémico en lo pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### Embarazo

#### Resumen del riesgo

Basado en datos de animales que muestran efectos adversos renales de canagliflozina, VOKANAMET® no se recomienda durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Los datos limitados con VOKANAMET® o canagliflozina en mujeres embarazadas, no son suficientes para determinar un riesgo asociado con fármacos para defectos de nacimiento mayores o abortos espontáneos. Los estudios publicados con el uso de metformina HCl durante el embarazo no han reportado una clara asociación con metformina HCl y defectos congénitos mayores o riesgo de aborto espontáneo (ver “Datos”). Existen riesgos para la madre y el feto asociados con diabetes mal controlada durante el embarazo (ver “Consideraciones clínicas”).

En estudios con animales, se observaron dilataciones renales pélvicas y tubulares adversas que no fueron reversibles en ratas cuando se administró canagliflozina a una exposición de 0,5 veces la dosis clínica de 300 mg, basada en el AUC durante un período de desarrollo renal correspondiente al segundo trimestre tardío y tercer trimestre del embarazo humano. No se observaron efectos adversos en el desarrollo cuando se administró metformina HCl a ratas Sprague Dawley y conejos durante el período de organogénesis a dosis de hasta 2 y 6 veces, respectivamente, una dosis clínica de 2000 mg, basada en el área de superficie corporal (ver “Datos”).

Specialist: CPB

Farm. HUELPING TSANG MAF revisión F-2020-20413879-APN-DGA#ANMAT  
 CO-DIRECTORA TECNICA QC: GFM  
 APODERADA AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

HA approval date:

El riesgo estimado de antecedentes de defectos de nacimiento es del 6 al 10% en las mujeres con diabetes de pregestación con una HbA<sub>1C</sub> > 7 y se ha reportado ser tan alto como de 20 a 25% en las mujeres con una HbA<sub>1C</sub> > 10. Se desconoce el riesgo estimado de antecedentes de un aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo estimado de antecedentes estimados de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 a 4% y de 15 a 20%, respectivamente.

#### Consideraciones clínicas

##### *Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a la enfermedad*

La diabetes deficientemente controlada durante el embarazo aumenta el riesgo materno de cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro, y complicaciones en el parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal de defectos congénitos importantes, nacidos muertos y morbilidad relacionada con macrosomía.

#### Datos

##### *Datos obtenidos en seres humanos*

Los datos publicados de estudios posteriores a la comercialización no han reportado de una asociación clara con metformina HCl y defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales cuando se usó metformina HCl durante el embarazo. Sin embargo, estos estudios no pueden establecer definitivamente la ausencia de cualquier riesgo asociado a metformina debido a limitaciones metodológicas, incluyendo el tamaño pequeño de la muestra y los grupos de comparación inconsistentes.

##### *Datos obtenidos en animales*


#### Canagliflozina

La canagliflozina dosificada directamente a ratas jóvenes desde el día postnatal (PND) 21 hasta PND 90 a dosis de 4, 20, 65, o 100 mg/kg, aumentó el peso de los riñones y aumentó la incidencia y severidad de la dilatación renal pélvica y tubular relacionada con la dosis a todas las dosis en todas las dosis probadas. La exposición a la dosis más baja fue mayor o igual a 0,5 veces la dosis clínica de 300 mg, basada en AUC. Estos resultados se produjeron con la exposición a fármacos durante los períodos de desarrollo renal en ratas que corresponden a finales del segundo y el tercer trimestre del desarrollo renal humano. Las dilataciones de la pelvis renal, observadas en animales juveniles no retrocedieron completamente en un período de recuperación de 1 mes.

En estudios de desarrollo embrionario-fetal en ratas y conejos, se administró canagliflozina para intervalos que coincidían con el primer trimestre de la organogénesis en seres humanos. No se observaron toxicidades de desarrollo independientes de la toxicidad materna cuando se administró canagliflozina a dosis de hasta 100 mg/kg en ratas gestantes y 160 mg/kg en conejas gestantes durante la organogénesis embrionaria o durante un estudio en el que las ratas maternas fueron dosificadas a partir del día de gestación (GD) 6 hasta el PND 21, produciendo exposiciones hasta aproximadamente 19 veces la dosis clínica de 300 mg, basándose en AUC.

Specialist: CPB

HA approval date:

  
Farm. HUET PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF revision: MTP

QC: GFM

IF-2020-20413879-APN-DGA#ANMAT  
AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Página 112 de 243

Página 33 de 62

### Metformina HCl

Metformina HCl no causó efectos adversos en el desarrollo cuando se administró a ratas Sprague Dawley y conejos embarazadas hasta 600 mg/kg/día durante el período de organogénesis. Esto representa una exposición de aproximadamente 2 y 6 veces una dosis clínica de 2000 mg basada en el área de superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>) para ratas y conejos, respectivamente.

### Canagliflozina y metformina HCl

No se observaron efectos adversos en el desarrollo cuando se administraron de forma conjunta canagliflozina y metformina HCl a ratas embarazadas durante el período de organogénesis en exposiciones de hasta 11 y 13 veces respectivamente, las dosis clínicas de 300 mg y 2000 mg de canagliflozina y metformina HCl basadas en el AUC.

## **Lactancia**

### Resumen del riesgo

No hay información sobre la presencia de VOKANAMET® o canagliflozina en la leche humana, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Los estudios publicados limitados reportan que la metformina está presente en la leche humana (ver "Datos"). Sin embargo, no hay suficiente información sobre los efectos de la metformina HCl en el lactante o y no hay información disponible sobre los efectos de la metformina HCl en la producción de leche. La canagliflozina está presente en la leche de ratas lactantes (ver "Datos"). Dado que la maduración del riñón humano ocurre en el útero y durante los primeros 2 años de vida cuando puede ocurrir la exposición a la lactancia, puede haber riesgo para el riñón humano en desarrollo.

Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en un lactante, aconseje a las mujeres que no se recomienda el uso de VOKANAMET® durante la lactancia.

### Datos

Los estudios clínicos de lactancia publicados reportan que la metformina está presente en la leche humana, lo que dio como resultado dosis de lactante de aproximadamente 0,11% a 1% de la dosis ajustada por peso materno y una proporción de leche/plasma entre 0,13 y 1. Sin embargo, los estudios no fueron diseñados para establecer definitivamente el riesgo de uso de metformina durante la lactancia debido al pequeño tamaño de la muestra y los datos limitados de eventos adversos recopilados en los lactantes.

La canagliflozina radiomarcada administrada a ratas lactantes el día 13 después del parto estaba presente en una relación leche / plasma de 1,40, lo que indica que la canagliflozina y sus metabolitos se transfieren a leche a una concentración comparable a la del plasma. Las ratas jóvenes expuestas directamente a la canagliflozina mostraron un riesgo para el riñón en desarrollo (dilataciones pélvicas y tubulares renales) durante la maduración.

## **Mujeres y hombres de potencial reproductivo**

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MTP

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Página 113 de 243

Página 34 de 62

IF 2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

Discutir el potencial de un embarazo no deseado con mujeres premenopáusicas, ya que el tratamiento con metformina HCl puede resultar en la ovulación en algunas mujeres anovulatorias.

### Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y eficacia de VOKANAMET® en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

### Uso geriátrico

#### VOKANAMET®

Debido a que pueden ocurrir alteraciones de la función renal después de iniciar la canagliflozina, la metformina se excreta principalmente por el riñón y el envejecimiento se puede asociar con la función renal reducida, monitorear la función renal con mayor frecuencia después de iniciar VOKANAMET® en los ancianos y luego ajuste la dosis según la función renal (ver “Posología y forma de administración” y “Advertencias y Precauciones”).

#### Canagliflozina


En 13 ensayos clínicos de canagliflozina, 2.294 pacientes de 65 años y mayores y 351 pacientes de 75 años y mayores fueron expuestos a canagliflozina. De estos pacientes, 1.534 pacientes de 65 años o más, y 196 pacientes de 75 años o mayores, fueron expuestos a la combinación de canagliflozina y metformina HCl (ver “Estudios Clínicos”). Los pacientes de 65 años y mayores, tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con la reducción del volumen intravascular con la canagliflozina (como hipotensión, mareo postural, hipotensión ortostática, síncope y deshidratación), particularmente con la dosis diaria de 300 mg, en comparación con los pacientes más jóvenes; se vio un aumento más importante en la incidencia en los pacientes de 75 años de edad y mayores (ver “Posología y forma de administración” y “Reacciones Adversas”). Se observaron reducciones más pequeñas en el HbA1C con la canagliflozina en relación con el placebo en los mayores (65 años y mayores; -0,61% con canagliflozina de 100 mg y de -0,74% con canagliflozina de 300 mg en relación al placebo) en comparación con los pacientes más jóvenes (-0,72% con canagliflozina de 100 mg y de -0,87% con canagliflozina de 300 mg en relación al placebo).

#### Metformina HCl

Los ensayos clínicos controlados de metformina HCl no incluyeron un número suficiente de pacientes de edad avanzada para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes, aunque otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y jóvenes. La dosificación inicial y de mantenimiento de la metformina HCl debe ser conservadora en pacientes con edad avanzada, debido al potencial para la disminución de la función renal en esta población. Cualquier ajuste de la dosis debe basarse en una evaluación cuidadosa de la función renal

Specialist: CPB

HA approval date:

  
Farm. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF revision: MFP-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

(ver “Contraindicaciones”, “Advertencias y Precauciones” y “Propiedades farmacológicas”).

### **Insuficiencia renal**

#### Canagliflozina

La eficacia y la seguridad de la canagliflozina para el control glucémico se evaluaron en un ensayo que incluyó pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe 30 a menos de 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (Ver “Estudios clínicos”). Estos pacientes tuvieron una eficacia glucémica general menor y los pacientes tratados con canagliflozina 300 mg por día tuvieron aumentos en el potasio sérico, los cuales fueron transitorios y similares al final del estudio. Los pacientes con insuficiencia renal que reciben canagliflozina para el control glucémico también pueden ser más propensos de experimentar hipotensión y tener un mayor riesgo de lesión renal aguda (Ver “Advertencias y precauciones”).

Los estudios de eficacia y seguridad con canagliflozina no incluyeron pacientes con ERT en diálisis ni pacientes con una TFGe menor a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La canagliflozina está contraindicada en pacientes con ERT en diálisis y en pacientes con insuficiencia renal severa (TFGe menor a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) que están siendo tratados por control glucémico (ver “Contraindicaciones” y “Propiedades farmacológicas”).

#### Metformina HCl

La metformina se excreta sustancialmente por el riñón y el riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de insuficiencia renal. VOKANAMET® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (TFGe menor a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o en pacientes en diálisis (Ver “Posología y forma de administración”, “Contraindicaciones”, “Advertencias y precauciones” y “Propiedades farmacológicas”).

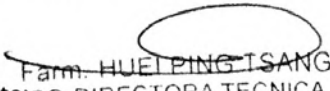
### **Insuficiencia hepática**

El uso de metformina HCl en pacientes con insuficiencia hepática se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica. VOKANAMET® no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática (ver “Advertencias y Precauciones”).

### **SOBREDOSIS**

Se ha producido sobredosis con metformina HCl, que incluyó la ingestión de cantidades superiores a 50 gramos. Se informó hipoglucemia en aproximadamente el 10% de los casos, pero no se ha establecido una asociación causal con el uso de metformina HCl. Se ha reportado acidosis láctica en aproximadamente el 32% de los casos de sobredosis de metformina HCl (ver “Advertencias y Precauciones”).

Specialist: CPB

HA approval date:   
FARM. HUEL PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF revision: 4979-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247  
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

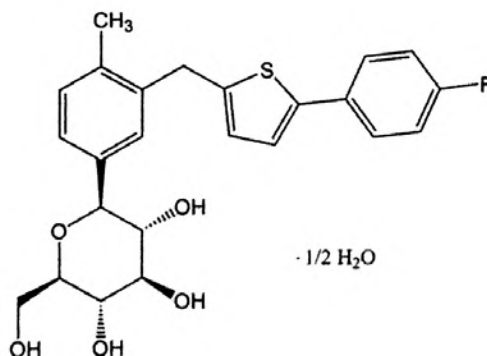
También es razonable emplear las medidas de soporte habituales (por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, realizar un seguimiento clínico e instituir un tratamiento de apoyo) según lo dictado por el estado clínico del paciente. La canagliflozina fue retirada con un impacto insignificante, durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas. No se espera que la canagliflozina sea dializable por diálisis peritoneal. La metformina es dializable con un aclaramiento de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser útil en parte, para la eliminación de la metformina acumulada de pacientes en los que se sospecha una sobredosis de VOKANAMET®.

## DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de VOKANAMET® (canagliflozina y metformina HCl) contiene canagliflozina y metformina HCl.

### Canagliflozina

La canagliflozina es un inhibidor cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), el transportador responsable de la reabsorción de la mayoría de glucosa filtrada por el riñón. La canagliflozina se conoce químicamente como (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenilo)-2-tienilo]metilo]-4-metilfenilo]-D-glucitol hemihidrato, y su fórmula molecular y peso son C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FO<sub>5</sub>S•1/2 H<sub>2</sub>O y 453,53, respectivamente. La fórmula estructural de la canagliflozina es:



La canagliflozina es prácticamente insoluble en medios acuosos con pH de 1,1 a 12,9.

Specialist: CPB

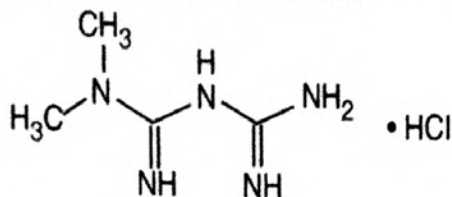
HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revisión: MTP  
QC: GFM  
IF-2020-20413879-APN-DGA#ANMAT  
AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es  
Página 116 de 243

### Metformina HCl

Metformina HCl es una biguanida conocida químicamente como 1,1-dimetilbiguanida clorhidrato y su fórmula y peso molecular son  $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$  y 165,62, respectivamente. La fórmula estructural de metformina HCl es:



### VOKANAMET®

VOKANAMET® se suministra en comprimidos recubiertos con película para la administración oral.

- Cada comprimido de 50 mg/850 mg y de 50 mg/1000 mg contiene 51 mg de canagliflozina, equivalente a 50 mg de canagliflozina (anhidro) y 850 mg o 1000 mg de metformina HCl (equivalentes a 389,93 mg y 779,86 mg de metformina, respectivamente).
- Cada comprimido de 150 mg/850 mg y de 150 mg/1000 mg contiene 153 mg de canagliflozina equivalente a 150 mg canagliflozina (anhidro) y 850 mg o 1000 mg de metformina HCl (equivalentes a 389,93 mg y 779,86 mg de metformina, respectivamente).

VOKANAMET® contiene los siguientes componentes inactivos: croscarmelosa sódica, hipromelosa, estearato de magnesio y celulosa microcristalina. El estearato de magnesio es de origen vegetal. Los comprimidos están acabados con un recubrimiento de película disponible comercialmente que consiste en los siguientes componentes inactivos: macrogol / PEG3350, alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado), talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, (solo los comprimidos de 50 mg / 1000 mg y 150 mg / 850 mg), óxido de hierro rojo, (solo los comprimidos de 50 mg / 1000 mg, 150 mg / 850 mg y 150 mg / 1000 mg) y óxido de hierro negro (solo los comprimidos de 150 mg / 1000 mg).

## **TOXICOLOGÍA NO-CLÍNICA**

### **Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

#### VOKANAMET®

No se han llevado a cabo estudios en animales con los productos combinados en VOKANAMET® para evaluar la carcinogénesis, mutagénesis o alteración de la fertilidad. Los siguientes datos se basan en los hallazgos de los estudios con canagliflozina y metformina HCl de forma individual.

#### Canagliflozina

##### *Carcinogénesis*

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEIPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MFP

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Página 117 de 243

Página 38 de 62

IF-2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

Se evaluó la carcinogénesis en los estudios de 2 años realizados en ratones CDI y ratas Sprague- Dawley. La canagliflozina no aumentó la incidencia de tumores en ratones que recibieron dosis de 10, 30, o 100 mg / kg (menos de o igual a 14 veces la exposición de una dosis clínica de 300 mg).

Los tumores de células de Leydig de testículo, considerados secundarios al aumento de la hormona luteinizante (LH), aumentaron significativamente en las ratas macho en todas las dosis probadas (10, 30, y 100 mg / kg). En un ensayo clínico 12 semanas, el LH no aumentó en los machos tratados con canagliflozina.

El adenoma tubular renal y el carcinoma aumentaron significativamente en las ratas macho y hembra que recibieron dosis de 100 mg / kg o aproximadamente 12 veces la exposición de una dosis clínica de 300 mg. También, la feocromocitoma adrenal aumentó significativamente en los machos y, numéricamente, en hembras tratadas en dosis de 100 mg / kg. La mala absorción de los carbohidratos asociada con altas dosis de canagliflozina, se consideró un evento proximal necesario en la aparición de tumores renales y suprarrenales en las ratas. Los ensayos clínicos no han demostrado la mala absorción de carbohidratos en los seres humanos en dosis de canagliflozina de hasta 2 veces la dosis clínica recomendada de 300 mg.

#### *Mutagénesis*

La canagliflozina no fue mutagénica, con o sin activación metabólica en el ensayo de Ames. La canagliflozina fue mutagénica en el ensayo de linfoma de ratón *in vitro* pero no sin activación metabólica. La canagliflozina no fue mutagénica y clastogénica en un ensayo de micronúcleos oral *in vivo* en ratas y un ensayo Comet oral *in vivo* en ratas.

#### Metformina HCl

##### *Carcinogénesis*

Se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas (duración de dosificación de 104 semanas) y ratones (duración de dosificación de 91 semanas) a dosis de hasta e incluyendo 900 mg/kg / día y 1500 mg/kg/día, respectivamente. Ambas dosis son aproximadamente 4 veces la dosis diaria máxima de 2000 mg recomendada en humanos sobre la base de comparaciones del área de superficie corporal. No se encontró evidencia de carcinogenicidad con metformina HCl en cualquiera de los ratones machos o hembras. Del mismo modo, no se observó potencial tumorigénico con la metformina HCl en ratas macho. Hubo, sin embargo, una mayor incidencia de pólipos uterinos benignos del estroma en ratas hembra tratadas con 900 mg/kg/día.

##### *Mutagénesis*

No hubo evidencia de un potencial mutagénico de la metformina HCl en las siguientes pruebas *in vitro*: la prueba de Ames (*S. typhimurium*), la prueba de mutación genética (células de linfoma de ratón) o la prueba de aberraciones cromosómicas (linfocitos humanos). Los resultados en la prueba de micronúcleos de ratón *in vivo* también fueron negativos.

Specialist: CPB

HA approval date:

  
 Farm HUET PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 APODERADA

MAF ref: 2020-170413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

### Deterioro de la fertilidad

La canagliflozina no tuvo efectos sobre la capacidad de las ratas para aparearse y criar ni mantener una camada hasta la dosis alta de 100 mg/kg (aproximadamente 14 veces y 18 veces la dosis clínica de 300 mg en machos y hembras, respectivamente), aunque hubo alteraciones menores en una serie de parámetros reproductivos (disminución de la velocidad de los espermatozoides, aumento del número de espermatozoides anormales, ligeramente menos corpúsculos corporales, menos sitios de implantación y tamaños de camada más pequeños) a la dosis más alta administrada.

La fertilidad de machos o hembras de ratas no se vio afectada por la metformina HCl cuando se administró en dosis tan altas como 600 mg/kg/día, que es aproximadamente 3 veces la dosis máxima recomendada diaria humana basada en comparaciones del área de superficie del cuerpo.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### **Ensayos de control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2**

Se ha estudiado la canagliflozina en combinación con metformina HCl sola, metformina HCl y sulfonilurea, metformina HCl y sitagliptina, metformina HCl y una tiazolidinediona (es decir, pioglitazona) y metformina HCl e insulina (con o sin otros agentes antihiper glucémicos). La eficacia de la canagliflozina se comparó con un inhibidor dipeptidil peptidasa4 (DPP-4) (sitagliptina), tanto como terapia combinada complementaria con metformina HCl y sulfonilurea, y con una sulfonilurea (glimpirida), ambas como terapia combinada complementaria con metformina HCl.

No se han realizado ensayos clínicos de eficacia con VOKANAMET®; sin embargo, la bioequivalencia de VOKANAMET® a la canagliflozina y la metformina HCl coadministradas como comprimidos individuales, se demostró en sujetos sanos.

### Canagliflozina como terapia inicial de combinación con metformina HCl

Un total de 1.186 pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada con dieta y ejercicio participaron en un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con activo, de grupos paralelos de 5 brazos de 26 semanas, para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia inicial con canagliflozina en combinación con metformina HCl-XR. La mediana de edad fue de 56 años, el 48% de los pacientes eran hombres, y la media de la TFGe basal fue de 87,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La duración media de la diabetes fue de 1,6 años, y el 72% de los pacientes no recibieron tratamiento previo. Después de completar un período de 2 semanas de administración de placebo con un solo ciego, los pacientes fueron asignados aleatoriamente para un período de tratamiento doble ciego de 26 semanas a 1 de 5 grupos de tratamiento (Tabla 13). La dosis de metformina HCl XR se inició a 500 mg / día durante la primera semana de tratamiento y luego se aumentó a 1000 mg / día. La metformina HCl XR o placebo coincidente se tituló en forma ascendente cada 2 a 3 semanas durante las

Specialist: CPB

Farm. HUEIPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

HA approval date:

MAF revision: MCF-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

siguientes 8 semanas de tratamiento hasta una dosis diaria máxima de 1500 a 2000 mg / día, según lo tolerado; aproximadamente el 90% de los pacientes alcanzaron 2000 mg / día.

Al final del tratamiento, la canagliflozina de 100 mg y la canagliflozina de 300 mg en combinación con metformina HCl XR dieron como resultado una mejoría estadísticamente significativa de la HbA<sub>1C</sub> en comparación con sus respectivas dosis de canagliflozina (100 mg y 300 mg) solas o metformina HCl XR sola.

**Tabla 13: Resultados del estudio clínico controlado con activo de 26 semanas de canagliflozina sola o canagliflozina como terapia combinada inicial con metformina HCl \***

Parámetro de eficacia	Metformina HCl XR (N = 237)	Canagliflozina 100 mg (N = 237)	Canagliflozina 300 mg (N = 238)	Canagliflozina 100 mg + Metformina HCl XR (N = 237)	Canagliflozina 300 mg + Metformina HCl XR (N = 237)
<b>HbA<sub>1C</sub> (%)</b>					
Condición basal (media)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Cambio de la base (media ajustada)¶	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Diferencia de canagliflozina 100 mg (media ajustada) (IC 95%) †				-0,40‡ (-0,59, -0,21)	
Diferencia de canagliflozina 300 mg (media ajustada) (IC 95%) †					-0,36‡ (-0,56, -0,17)
Diferencia de metformina HCl XR (media ajustada) (IC 95%) †				-0,46‡ (-0,66, -0,27)	-0,48‡ (-0,67, -0,28)
Porcentaje de pacientes que alcanzan HbA <sub>1C</sub> < 7%	38	34	39	47§§	51§§

\* Población de intención de tratar

† Media de mínimos cuadrados ajustada para covariables incluyendo valor de línea de base y factor de estratificación

‡ Ajustado p = 0,001

§§ Ajustado p < 0,05

¶ Hubo 121 pacientes sin datos de eficacia de la semana 26. Los análisis que abordan los datos faltantes dieron resultados consistentes con los resultados proporcionados en esta tabla.

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

MAF re 2020413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Canagliflozina como terapia de adición de combinación con metformina HCl

Un total de 1.284 pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada, en monoterapia con metformina (mayores de o iguales a 2,000 mg/día o al menos 1,500 mg/día, si no se tolera una dosis mayor) participaron en un ensayo de 26 semanas, doble ciego, controlado con placebo y activo para evaluar la eficacia y la seguridad de canagliflozina en combinación con metformina HCl. La edad promedio fue de 55 años, 47% de los pacientes eran hombres y la TFGe media basal fue de 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Los pacientes que ya estaban en la dosis de metformina HCl requerida (N=1009) se aleatorizaron después de completar un periodo de tratamiento con placebo de 2 semanas, simple ciego con placebo. Los pacientes que toman menos de la dosis de metformina HCl requerida o los pacientes con metformina HCl en combinación con otro agente anti hiperglucemiante (N=275), cambiaron a la monoterapia con metformina HCl (en las dosis descritas anteriormente) por al menos 8 semanas antes de entrar al periodo tratamiento con placebo de 2 semanas, simple ciego. Después del periodo de tratamiento con placebo, los pacientes fueron aleatorizados a canagliflozina de 100 mg, canagliflozina de 300 mg, sitagliptina de 100 mg o placebo, administrado una vez al día como terapia de adición a la metformina HCl.

Al final del tratamiento, la canagliflozina de 100 mg y de 300 mg una vez al día resultó en una mejora estadísticamente significativa del HbA<sub>1C</sub> (p < 0,001 para ambas dosis) en comparación con el placebo cuando se agrega a la metformina HCl. La canagliflozina de 100 mg y de 300 mg una vez al día también resultó en una mayor proporción de pacientes logrando un HbA<sub>1C</sub> menor al 7%, en una reducción significativa en la glucosa en plasma en ayunas (FPG), una mejora en la glucosa postprandial (PPG) y en una reducción del porcentaje del peso corporal en comparación con el placebo cuando se agrega a la metformina HCl (ver la Tabla 14). Los cambios medios estadísticamente significativos (p < 0,001 para ambas dosis) de la condición basal de la presión arterial sistólica con relación al placebo fueron de -5,4 mmHg y de -6,6 mmHg con canagliflozina de 100 mg y de 300 mg, respectivamente.

**Tabla 14: Resultados del estudio clínico de 26 semanas de canagliflozina controlado con placebo de canagliflozina en combinación con metformina HCl \***

Parámetro de eficacia	Placebo + MetforminaHC I (N=183)	Canagliflozina 100 mg + Metformina HCl (N=368)	Canagliflozina 300 mg + Metformina HCl (N=367)
<b>HbA<sub>1C</sub> (%)</b>			
Condición basal (media)	7,96	7,94	7,95
Cambio de la condición basal (media ajustada)	-0,17	-0,79	-0,94
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 95%) <sup>†</sup>		-0,62 <sup>‡</sup> (-0,76, -0,48)	-0,77 <sup>‡</sup> (-0,91, -0,64)
<b>Porcentaje de pacientes que alcanzaron una HbA<sub>1C</sub> &lt; 7%</b>	30	46 <sup>‡</sup>	58 <sup>‡</sup>

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUELPI NG TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

MAF revision: 2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Página 121 de 243

Página 42 de 62

Como se muestra en la Tabla 15 y la Figura 1, al final del tratamiento, la canagliflozina de 100 mg proporcionó reducciones similares en el HbA<sub>1C</sub> basal, en comparación con la glimepirida cuando se agrega a la terapia con metformina HCl. La canagliflozina de 300 mg proporcionó una mayor reducción de la condición basal en el HbA<sub>1C</sub> en comparación con la glimepirida y la diferencia relativa de tratamiento fue de -0,12% (IC del 95%: -0,22; -0,02). Como se muestra en la Tabla 15, el tratamiento con canagliflozina de 100 mg y de 300 mg una vez al día, proporcionó mayores mejoras en el cambio porcentual del peso corporal, con relación a la glimepirida.

**Tabla 15: Resultados del estudio clínico de 52 semanas comparando canagliflozina con glimepirida en combinación con metformina HCl \***

Parámetro de eficacia	Canagliflozina de 100 mg + Metformina (N = 483)	Canagliflozina de 300 mg + Metformina (N = 485)	Glimepirida (titulado) + Metformina (N = 482)
<b>HbA<sub>1C</sub> (%)</b>			
Condición basal (media)	7,78	7,79	7,83
Cambio de la condición basal (media ajustada)	-0,82	-0,93	-0,81
Diferencia de la glimepirida (media ajustada) (IC del 95%) †	-0,01‡ (-0,11; 0,09)	-0,12‡ (-0,22; -0,02)	
<b>Porcentaje de pacientes que alcanzaron un HbA<sub>1C</sub> de &lt; 7%</b>	54	60	56
<b>Glucosa en plasma en ayunas (mg / dl)</b>			
Condición basal (media)	165	164	166
Cambio de la condición basal (media ajustada)	-24	-28	-18
Diferencia de la glimepirida (media ajustada) (IC del 95%) †	-6 (-10, -2)	-9 (-13, -5)	
<b>Peso corporal</b>			
Condición basal (media) en kg	86,8	86,6	86,6
% de cambio de la condición basal (media ajustada)	-4,2	-4,7	1,0
Diferencia de la glimepirida (media ajustada) (IC del 95%) †	-5,2§ (-5,7; -4,7)	-5,7§ (-6,2; -5,1)	

\* Población de intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes de la terapia de rescate glucémico

† Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor de referencia y factores de estratificación

‡ Canagliflozina + metformina se considera no inferior a la glimepirida + metformina debido a que el límite superior de este intervalo de confianza es inferior al margen de no inferioridad pre-especificado de <0,3%.

§ p < 0,001

**Figura 1: Cambio medio del HbA<sub>1C</sub> en cada punto de tiempo (que finalizaron) y en la semana 52 utilizando la última observación realizada (población con IAT)**

Specialist: CPB

HA approval date:

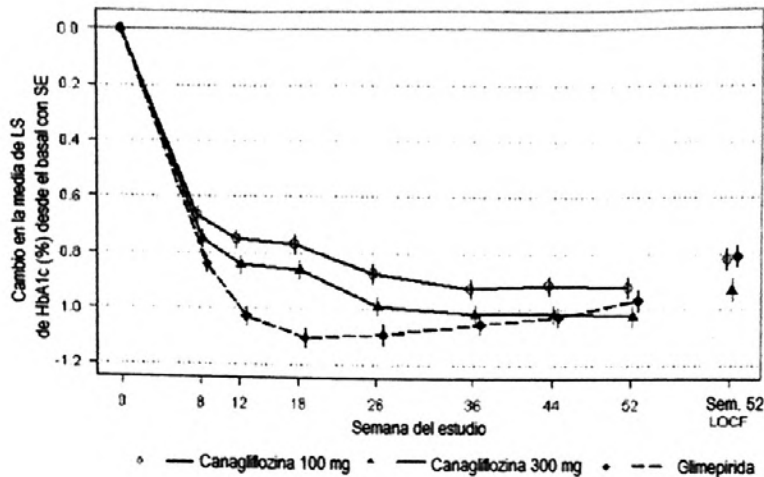
Farm. HUET PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

MAF revision: MTP IF 2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Página 122 de 243



Canagliflozina como terapia de adición de combinación con metformina HCl y sitagliptina

Un total de 217 pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlados con la combinación de metformina HCl (superior o igual a 1500 mg/día) y sitagliptina 100 mg/día (o combinación equivalente de dosis fija) participaron en un ensayo de 26 semanas, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de la canagliflozina en combinación con metformina HCl y sitagliptina. La edad promedio fue de 57 años, el 58% de los pacientes eran hombres, el 73% de los pacientes eran caucásicos, el 15% eran asiáticos y el 12% eran negros o afroamericanos. La media de la línea de base de TFGe fue de 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y la media de referencia IMC fue de 32 kg/m<sup>2</sup>. La duración media de la diabetes fue de 10 años. Los pacientes elegibles entraron en un período de 2 semanas, de un solo ciego, con placebo y posteriormente fueron asignados al azar a canagliflozina 100 mg o placebo, administrados una vez al día como suplemento de metformina y sitagliptina. Los pacientes con una TFGe basal de 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o mayor que toleraban canagliflozina 100 mg y que requerían un control adicional de la glucemia (palillo de dedo en ayunas 100 mg/dl o mayor al menos dos veces en 2 semanas) fueron titulados a canagliflozina 300 mg. Mientras que la titulación ascendía a la semana 4, la mayoría (90%) de los pacientes asignados al azar a la canagliflozina fueron titulados en forma ascendente a canagliflozina 300 mg por 6 a 8 semanas.

Al final de las 26 semanas, la canagliflozina una vez al día dio como resultado una mejoría estadísticamente significativa de la HbA<sub>1c</sub> (p<0,001) en comparación con el placebo cuando se añadió metformina HCl y sitagliptina (ver la Tabla 16).

**Tabla 16: Resultados del estudio clínico controlado con placebo de 26 semanas de canagliflozina en combinación con metformina HCl y sitagliptina**

	Placebo +	Canagliflozina + Metformina y

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUET PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 APODERADA

MAF revision: MYP IF 2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

OC-GFM

APB-CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Página 123 de 243



Parámetro de eficacia	Metformina y Sitagliptina (N=108*)	Sitagliptina (N=109*)
<b>HbA1C (%)</b>		
Condición basal (media)	8,40	8,50
Cambio de la condición basal (media ajustada)	-0,03	-0,83
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 95%) †‡		-0,81 <sup>#</sup> (-1,11; -0,51)
<b>Porcentaje de pacientes que alcanzaron una HbA1C &lt; 7%</b>	9	28
<b>Glucosa plasmática en ayunas (mg / dl) ¶</b>		
Condición basal (media)	180	185
Cambio de la condición basal (media ajustada)	-3	-28
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 95%)		-25 <sup>#</sup> (-39; -11)

\* Para preservar la integridad de la aleatorización, todos los pacientes asignados al azar fueron incluidos en el análisis. El paciente que fue asignado al azar una vez a cada brazo se analizó con respecto a la canagliflozina.

† La discontinuación temprana del tratamiento antes de la semana 26 ocurrió en el 11,0% y el 24,1% de los pacientes tratados con canagliflozina y placebo, respectivamente.

‡ Los pacientes sin datos de eficacia de la semana 26 se consideraron como no respondedores al estimar la proporción que alcanzó HbA1C < 7%.

§ Estimación utilizando un método de imputación múltiple que modela un "lavado" del efecto del tratamiento para los pacientes de los que faltan datos que interrumpieron el tratamiento. Los datos perdidos se imputaron sólo a la semana 26 y se analizaron con ANCOVA.

¶ Estimación utilizando un método de imputación múltiple que modela un "lavado" del efecto del tratamiento para los pacientes de los que faltan datos que interrumpieron el tratamiento. Se utilizó un modelo mixto para medidas repetidas para analizar los datos imputados.

# p < 0,001

### Canagliflozina como terapia de adición de combinación con metformina HCl y sulfonilurea

Un total de 469 pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada, en la combinación de metformina (mayores de o iguales a 2000 mg/día o al menos 1500 mg/día, si no se tolera una dosis mayor) y sulfonilurea (dosis máxima o dosis efectiva casi máxima) participaron en un ensayo de 26 semanas, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de canagliflozina en combinación con metformina HCl y sulfonilurea. La edad promedio fue de 57 años, 51% de los pacientes eran hombres y el TFGe medio basal fue de 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Los pacientes que ya estaban en la dosis especificada en el protocolo de metformina HCl y sulfonilurea (N=372) entraron a un periodo de tratamiento de 2 semanas, simple ciego con placebo. A otros pacientes (N=97) se les exigió estar en una dosis estable especificada por el protocolo de metformina y sulfonilurea por al menos 8 semanas antes de entrar al periodo de tratamiento de 2 semanas. Siguiendo el periodo de tratamiento, los pacientes se aleatorizaron a canagliflozina de 100 mg, canagliflozina de 300 mg o placebo, administrado una vez al día como adición a la metformina HCl y sulfonilurea.

Al final del tratamiento, la canagliflozina de 100 mg y de 300 mg una vez al día resultó en una mejora estadísticamente significativa del HbA<sub>1c</sub> (p<0,001 para ambas dosis) en

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEL PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF revision: MTF

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Página 124 de 243

Página 46 de 62

IF-2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

comparación con placebo cuando se agrega a metformina HCl y sulfonilurea. La canagliflozina de 100 mg y de 300 mg una vez al día también resultó en una mayor proporción de pacientes logrando un HbA<sub>1C</sub> menor al 7,0%, in a reducción significativa in la glucosa en plasma en ayunas (FPG) y en una reducción del porcentaje del peso corporal en comparación con el placebo cuando se agrega a la metformina HCl y sulfonilurea (ver la Tabla 17).

**Tabla 17: Resultados del estudio clínico de 26 semanas de canagliflozina controlado con placebo en combinación con metformina HCl y sulfonilurea \***

Parámetro de eficacia	Placebo + Metformina y Sulfonilurea (N=156)	Canagliflozina de 100 mg + Metformina y Sulfonilurea (N=157)	Canagliflozina de 300 mg + Metformina y Sulfonilurea (N=156)
<b>HbA<sub>1C</sub> (%)</b>			
Condición basal (media)	8,12	8,13	8,13
Cambio de la condición basal (media ajustada)	-0,13	-0,85	-1,06
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 95%) †		-0,71‡ (-0,90; -0,52)	-0,92‡ (-1,11; -0,73)
<b>Porcentaje de pacientes que alcanzaron un HbA<sub>1C</sub> &lt; 7%</b>	18	43‡	57‡
<b>Glucosa en plasma en ayunas (mg / dl)</b>			
Condición basal (media)	170	173	168
Cambio de la condición basal (media ajustada)	4	-18	-31
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 95%) †		-22‡ (-31; -13)	-35‡ (-44; -25)
<b>Peso corporal</b>			
Condición basal (media) in kg	90,8	93,5	93,5
% de cambio de la condición basal (media ajustada)	-0,7	-2,1	-2,6
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 95%) †		-1,4‡ (-2,1; -0,7)	-2,0‡ (-2,7; -1,3)

\* Población de intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes de la terapia de rescate glucémico

† Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor basal y factores de estratificación

‡ p < 0,001

Canagliflozina comparada con sitagliptina, ambas como terapia de adición combinada con metformina HCl y sulfonilurea

Un total de 755 pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada, en la combinación de metformina HCl (mayores de o iguales a 2000 mg/día o al menos 1,500 mg/día, si no se tolera una dosis mayor) y sulfonilurea (dosis efectiva casi máxima o máxima), participaron en un ensayo de 52 semanas, doble ciego, con control activo para


Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TECNICA APODERADA  
 MAF revision 11/2020-20413879-APN-DGA#ANMAT  
 QC: GFM  
 AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

comparar la eficacia y la seguridad de canagliflozina de 300 mg versus la sitagliptina de 100 mg en combinación con metformina y sulfonilurea. La edad promedio fue de 57 años, 56% de los pacientes eran hombres y el TFGe medio basal fue de 88 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Los pacientes que ya estaban en la dosis especificada en el protocolo de metformina HCl y sulfonilurea (N=716), entraron a un periodo de tratamiento con placebo de 2 semanas, simple ciego. A otros pacientes (N=39) se les requirió estar en una dosis estable especificada por el protocolo de metformina HCl y sulfonilurea por al menos 8 semanas, antes de entrar al periodo de tratamiento de 2 semanas. Siguiendo el periodo de tratamiento, los pacientes se aleatorizaron a canagliflozina de 300 mg o a sitagliptina de 100 mg como adición a la metformina HCl y sulfonilurea.

Como se muestra en la Tabla 18 y la Figura 2, al final del tratamiento, la canagliflozina de 300 mg proporcionó una reducción mayor del HbA1C en comparación con la sitagliptina de 100 mg cuando se agrega a la metformina HCl y sulfonilurea (p<0,05). La canagliflozina de 300 mg resultó en un cambio porcentual medio del peso corporal desde la condición basal de -2,5% en comparación con +0,3% con la sitagliptina de 100 mg. Un cambio medio en la presión arterial sistólica de condición basal de -5,06 mmHg se observó con canagliflozina de 300 mg en comparación con +0,85 mmHg con la sitagliptina de 100 mg.

  
Farm. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision 0112 IF 2000-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Página 126 de 243

Página 48 de 62

**Tabla 18: Resultados del estudio clínico de 52 semanas comparando canagliflozina a la sitagliptina en combinación con metformina HCl y sulfonilurea\***

Parámetro de eficacia	Canagliflozina de 300 mg + Metformina HCl y Sulfonilurea (N = 377)	Sitagliptina de 100 mg + Metformina HCl y Sulfonilurea (N = 378)
<b>HbA1C (%)</b>		
Condición basal (media)	8,12	8,13
Cambio de la condición basal (media ajustada)	-1,03	-0,66
Diferencia con la sitagliptina (media ajustada) (IC del 95%) †	-0,37‡ (-0,50; -0,25)	
<b>Porcentaje de pacientes que alcanzaron un HbA1C de &lt; 7%</b>	48	35
<b>Glucosa en plasma en ayunas (mg / dl)</b>		
Condición basal (media)	170	164
Cambio de la condición basal (media ajustada)	-30	-6
Diferencia con la sitagliptina (media ajustada) (IC del 95%) †	-24 (-30, -18)	
<b>Peso corporal</b>		
Condición basal (media) in kg	87,6	89,6
% de cambio de la condición basal (media ajustada)	-2,5	0,3
Diferencia con la sitagliptina (media ajustada) (IC del 95%) †	-2,8§ (-3,3; -2,2)	

\* Población de intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes de la terapia de rescate glucémico

† Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor de referencia y factores de estratificación

‡ Canagliflozina + metformina HCl + sulfonilurea se considera no inferior a la sitagliptina + metformina HCl + sulfonilurea porque el límite superior de este intervalo de confianza es inferior al margen de no inferioridad preespecificado de < 0,3%.

§ p < 0,001

Farm. HUEI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

Specialist: CPB

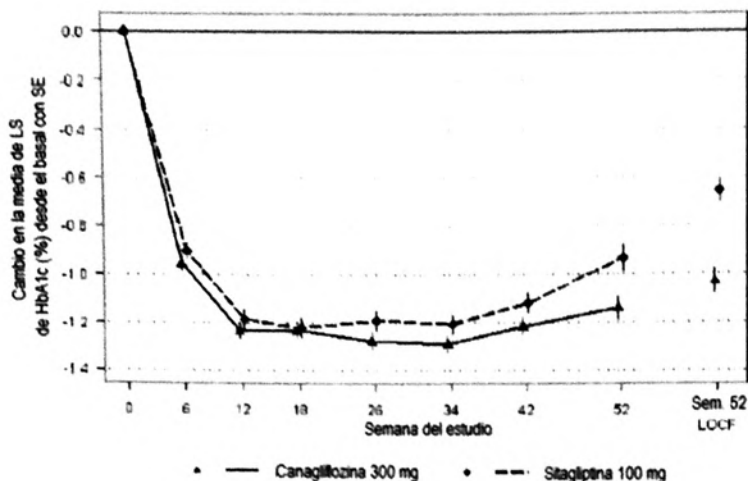
HA approval date:

MAF revision: MTR-2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

**Figura 2: Cambio medio del HbA1C en cada punto de tiempo (pacientes que finalizaron) y en la semana 52 utilizando la última observación realizada (población mITT)**



Canagliflozina como terapia de adición de combinación con metformina HCl y pioglitazona

Un total de 342 pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada, en la combinación de metformina HCl (mayores de o iguales a 2000 mg/día o al menos 1500 mg/día, si no se tolera una dosis mayor) y pioglitazona (30 o 45 mg/día) participaron en un ensayo de 26 semanas, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de canagliflozina en combinación con metformina HCl y pioglitazona. La edad promedio fue de 57 años, 63% de los pacientes eran hombres y la TFGe media basal fue de 86 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Los pacientes que ya estaban en la dosis especificada en el protocolo de metformina HCl y pioglitazona (N=163) entraron a un periodo de tratamiento con placebo de 2 semanas, simple ciego. A otros pacientes (N=181) se les requirió estar en dosis estables especificadas en el protocolo de metformina HCl y pioglitazona por al menos 8 semanas, antes de entrar al periodo de tratamiento de 2 semanas. Siguiendo el periodo de tratamiento, los pacientes se aleatorizaron a canagliflozina de 100 mg, canagliflozina de 300 mg o placebo, administrado una vez al día como adición a la metformina HCl y a la pioglitazona.

Al final del tratamiento, la canagliflozina de 100 mg y de 300 mg una vez al día, resultó en una mejora estadísticamente significativa del HbA<sub>1c</sub> (p < 0,001 para ambas dosis), en comparación con el placebo cuando se agrega a metformina y pioglitazona. La canagliflozina de 100 mg y de 300 mg una vez al día también resultó en una mayor proporción de pacientes logrando un HbA<sub>1c</sub> menor al 7%, en una reducción significativa en la glucosa en plasma en ayunas (FPG) y en una reducción del porcentaje del peso corporal, en comparación con el placebo cuando se agrega a la metformina HCl y a la pioglitazona (ver la Tabla 19). Los cambios medios estadísticamente significativos (p<0,05

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF revisión 2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

para ambas dosis) de la condición basal en la presión arterial sistólica relación con el placebo fueron de -4,1 mmHg y de -3,5 mmHg con canagliflozina de 100 mg y de 300 mg, respectivamente.

**Tabla 19: Resultados del estudio clínico de 26 semanas controlado con placebo de canagliflozina en combinación con metformina HCl y pioglitazona \***

Parámetro de eficacia	Placebo + Metformina HCl y Pioglitazona (N = 115)	Canagliflozina de 100 mg + Metformina HCl y Pioglitazona (N = 113)	Canagliflozina de 300 mg + Metformina HCl y Pioglitazona (N = 114)
<b>HbA1C (%)</b>			
Condición basal (media)	8,00	7,99	7,84
Cambio de la condición basal (media ajustada)	-0,26	-0,89	-1,03
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 95%) †		-0,62 <sup>‡</sup> (-0,81; -0,44)	-0,76 <sup>‡</sup> (-0,95; -0,58)
<b>Porcentaje de pacientes que alcanzaron una HbA1C de &lt; 7%</b>	33	47 <sup>‡</sup>	64 <sup>‡</sup>
<b>Glucosa en plasma en ayunas (mg / dl)</b>			
Condición basal (media)	164	169	164
Cambio de la condición basal (media ajustada)	3	-27	-33
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 95%) †		-29 <sup>‡</sup> (-37; -22)	-36 <sup>‡</sup> (-43; -28)
<b>Peso corporal</b>			
Condición basal (media) in kg	94,0	94,2	94,4
% de cambio de la condición basal (media ajustada)	-0,1	-2,8	-3,8
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 95%) †		-2,7 <sup>‡</sup> (-3,6; -1,8)	-3,7 <sup>‡</sup> (-4,6; -2,8)

\* Población de intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes de la terapia de rescate glucémico

† Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor de referencia y factores de estratificación

‡ p < 0,001

Canagliflozina como terapia de adición combinada con insulina (con o sin otros agentes antihiper glucemiantes orales, incluyendo metformina HCl)

Un total de 1.718 pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada, con insulina mayores de o iguales a 30 unidades/día o insulina en combinación con otros agentes antihiper glucemiantes, participaron en un sub-estudio de 18 semanas, doble ciego, controlado con placebo de un ensayo cardiovascular para evaluar la eficacia y la seguridad de canagliflozina en combinación con la insulina. De estos pacientes, un subgrupo de 432 pacientes con control glucémico inadecuado recibió canagliflozina o placebo más metformina HCl y ≥30 unidades/día de insulina durante 18 semanas.

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUELTING TSANG  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 APODERADA

MAF revision: 2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

En este subgrupo, la edad promedio fue de 61 años, el 67% de los pacientes eran hombres y la TFGe basal media fue de 81 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Los pacientes tratados con metformina en combinación con insulina basal, bolo, o basal/bolo durante al menos 10 semanas, entraron en un periodo con placebo de 2 semanas, simple ciego. Aproximadamente el 74% de estos pacientes se encontraban en régimen de fondo de metformina HCl e insulina basal/bolo. Después del período de pre-inclusión, los pacientes fueron aleatorizados a la canagliflozina de 100 mg, la canagliflozina de 300 mg o al placebo, administrados una vez al día como complemento a la metformina HCl y la insulina. La dosis de insulina diaria media al inicio del estudio fue de 93 unidades, que fue similar en todos los grupos de tratamiento.

Al final del tratamiento, canagliflozina de 100 mg y de 300 mg una vez al día resultó en una mejora estadísticamente significativa del HbA<sub>1C</sub> ( $p < 0,001$  para ambas dosis) en comparación con el placebo cuando se agregó a la metformina HCl y la insulina. La canagliflozina de 100 mg y de 300 mg una vez al día, también resultó en una mayor proporción de pacientes logrando un HbA<sub>1C</sub> menor al 7%, en reducciones significativas en la glucosa en plasma en ayunas (FPG) y en una reducción del porcentaje del peso corporal en comparación con el placebo (ver la Tabla 20). El cambio medio estadísticamente significativo ( $p=0,023$  para la de 100 mg y  $p<0,001$  para la dosis de 300 mg) de la condición basal en la presión arterial sistólica en relación con el placebo fue de -3,5 mmHg y -6 mmHg con la canagliflozina de 100 mg y de 300 mg, respectivamente. Menos pacientes en canagliflozina, en combinación con metformina HCl e insulina necesitaron terapia de rescate glucémico: 3,6% de los pacientes que recibieron canagliflozina de 100 mg, 2,7% de los pacientes que recibieron canagliflozina de 300 mg y el 6,2% de los pacientes que recibieron placebo. Se observó un aumento de la incidencia de hipoglucemia en este ensayo, lo cual es consistente con el aumento esperado de hipoglucemia cuando se añade un agente no asociado con la hipoglucemia a la insulina (ver “Advertencias y Precauciones” y “Reacciones Adversas”).

  
Farm. HUELPING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MTP  
IF-2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Página 130 de 243

Página 52 de 62

**Tabla 20: Resultados del estudio clínico de 18 semanas de canagliflozina controlado con placebo en combinación con metformina HCl e insulina de  $\geq 30$  unidades / día\***

Parámetro de eficacia	Placebo + Metformina HCl + Insulina (N = 145)	Canagliflozina de 100 mg + Metformina HCl + Insulina (N = 139)	Canagliflozina de 300 mg + Metformina HCl + Insulina (N = 148)
<b>HbA1C (%)</b>			
Condición basal (media)	8,15	8,20	8,22
Cambio de la condición basal (media ajustada)	0,03	-0,64	-0,79
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 95%) <sup>†</sup>		-0,66 <sup>‡</sup> (-0,81; -0,51)	-0,82 <sup>‡</sup> (-0,96; -0,67)
Porcentaje de pacientes que alcanzaron un HbA1C < 7%	9	19 <sup>§</sup>	29 <sup>‡</sup>
<b>Glucosa en plasma en ayunas (mg / dl)</b>			
Condición basal	163	168	167
Cambio de la condición basal (media ajustada)	1	-16	-24
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC de 97,5) <sup>†</sup>		-16 <sup>‡</sup> (-28; -5)	-25 <sup>‡v</sup> (-36; -14)
<b>Peso corporal</b>			
Condición basal (media) in kg	102,3	99,7	101,1
% de cambio de la condición basal (media ajustada)	0,0	-1,7	-2,7
Diferencia del placebo (media ajustada) (IC de 97,5%) <sup>†</sup>		-1,7 <sup>‡</sup> (-2,4; -1,0)	-2,7 <sup>‡</sup> (-3,4; -2,0)

\* Población de intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes de la terapia de rescate glucémico

† Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor basal y factores de estratificación

‡ p  $\leq$  0,001

§ p  $\leq$  0,01

**Resultados cardiovasculares de canagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica**

La canagliflozina está indicada para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos importantes en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular (ECV) establecida.

Los ensayos CANVAS y CANVAS-R fueron multicéntricos, multinacionales, aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, con criterios de inclusión y exclusión similares. Los pacientes elegibles para participar en los ensayos CANVAS y CANVAS-R tenían 30 años de edad o más y padecían enfermedad arterial periférica, cardiovascular o cerebrovascular estable (66% de la población inscrita) o tenían 50 años de edad o más y

Specialist: CPB

Farm. HUEI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 APODERADA

HA approval date:

MAF revision: 1020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es



presentaban dos o más factores de riesgo específicos de enfermedad cardiovascular (34% de la población inscrita).

El análisis integrado de los ensayos CANVAS y CANVAS-R comparó el riesgo de Eventos Cardiovasculares Adversos Importantes (MACE) entre la canagliflozina y el placebo cuando estos se añadieron y utilizaron concomitantemente con los tratamientos de referencia para la diabetes y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. El criterio de valoración primario, MACE, fue el tiempo hasta la primera aparición de una medida de resultado compuesta de tres partes que incluía muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal.

En el ensayo CANVAS, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1:1 a 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina o un placebo equivalente. En el ensayo CANVAS-R, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1 a 100 mg de canagliflozina o un placebo equivalente, y se permitió la titulación a 300 mg a discreción del investigador (basado en la tolerabilidad y las necesidades glucémicas) después de la semana 13. Las terapias concomitantes para la diabetes y la aterosclerosis podían ajustarse, a discreción de los investigadores, para asegurar que los participantes fueran tratados de acuerdo con la atención de referencia para estas enfermedades.

Un total de 10134 pacientes fueron tratados (4327 en el ensayo CANVAS y 5807 en el ensayo CANVAS-R; un total de 4344 pacientes asignados aleatoriamente al placebo y 5790 a canagliflozina) durante una media de 149 semanas de duración de exposición (223 semanas [4,3 años] en el ensayo CANVAS y 94 semanas [1,8 años] en el ensayo CANVAS-R). Aproximadamente el 78% de la población del ensayo era caucásica, el 13% era asiática y el 3% era negra. La edad promedio fue de 63 años y aproximadamente el 64% eran hombres.

La HbA<sub>1C</sub> media al inicio del estudio fue del 8,2% y la duración media de la diabetes fue de 13,5 años, con un 70% de pacientes que habían tenido diabetes durante 10 años o más. Aproximadamente el 31%, 21% y 17% de los pacientes reportaron antecedentes de neuropatía, retinopatía y nefropatía, respectivamente, y la TFGe media fue de 76 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Al inicio del estudio, los pacientes fueron tratados con uno (19%) o más (80%) medicamentos antidiabéticos que incluyeron metformina (77%), insulina (50%) y sulfonilurea (43%).

Al inicio del estudio, la presión arterial sistólica media fue de 137 mmHg, la presión arterial diastólica media fue de 78 mmHg, la LDL media fue de 89 mg/dl, la HDL media fue de 46 mg/dl, y la proporción media de albúmina urinaria a creatinina (UACR) fue de 115 mg/g. Al inicio del estudio, aproximadamente el 80% de los pacientes fueron tratados con inhibidores del sistema de renina angiotensina, el 53% con betabloqueantes, el 13% con diuréticos de asa, el 36% con diuréticos no de asa, el 75% con estatinas y el 74% con agentes antiplaquetarios (principalmente aspirina). Durante el ensayo, los investigadores pudieron modificar las terapias antidiabéticas y cardiovasculares para alcanzar los objetivos del tratamiento de referencia local con respecto a la glucosa en sangre, los lípidos y la

Specialist: CPB

HA approval date:

FARM. HUEI TING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MTF

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Página 132 de 243

presión arterial. Más pacientes que recibieron canagliflozina en comparación con el placebo iniciaron tratamiento con antitrombóticos (5,2% versus 4,2%) y estatinas (5,8% versus 4,8%) durante el ensayo.

Para el análisis primario, se utilizó un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox para probar la no inferioridad frente a un margen de riesgo preespecificado de 1,3 para la relación de riesgos de MACE.

En el análisis integrado de los ensayos de CANVAS y CANVAS-R, la canagliflozina redujo el riesgo de primera aparición de MACE. La relación de riesgos estimada (IC del 95%) para el tiempo transcurrido hasta el primer MACE fue de 0,86 (0,75; 0,97). Consultar la Tabla 21. Se obtuvo el estado vital del 99,6% de los pacientes en todos los ensayos. En la Figura 3 se muestra la curva de Kaplan-Meier que representa el tiempo hasta la primera aparición de MACE.

**Tabla 21: Efecto del tratamiento para el criterio de valoración compuesto primario, MACE, y sus componentes en el análisis integrado de los estudios CANVAS y CANVAS-R\*.**

	Placebo N=4347 (%)	Canagliflozina N=5795 (%)	Relación de riesgos (IC del 95%) <sup>†</sup>
Compuesto de muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal (tiempo hasta la primera aparición) <sup>†,‡,§</sup>	426 (10,4)	585 (9,2)	0,86 (0,75, 0,97)
Infarto de miocardio no mortal <sup>†,§</sup>	159 (3,9)	215 (3,4)	0,85 (0,69, 1,05)
Accidente cerebrovascular no mortal <sup>†,§</sup>	116 (2,8)	158 (2,5)	0,90 (0,71, 1,15)
Muerte por causa cardiovascular <sup>†,§</sup>	185 (4,6)	268 (4,1)	0,87 (0,72, 1,06)

\* Grupo de análisis de intención de tratar

<sup>†</sup> Valor de P para superioridad (bilateral) = 0,0158

<sup>‡</sup> Número y porcentaje de primeros eventos

<sup>§</sup> Debido a la combinación de proporciones desiguales de aleatorización, se aplicaron ponderaciones Cochran-Mantel-Haenszel para calcular los porcentajes.

<sup>†</sup> Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado con tratamiento como factor y estratificado por estudio y por enfermedad CV previa.

Fam. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

Specialist: CPB

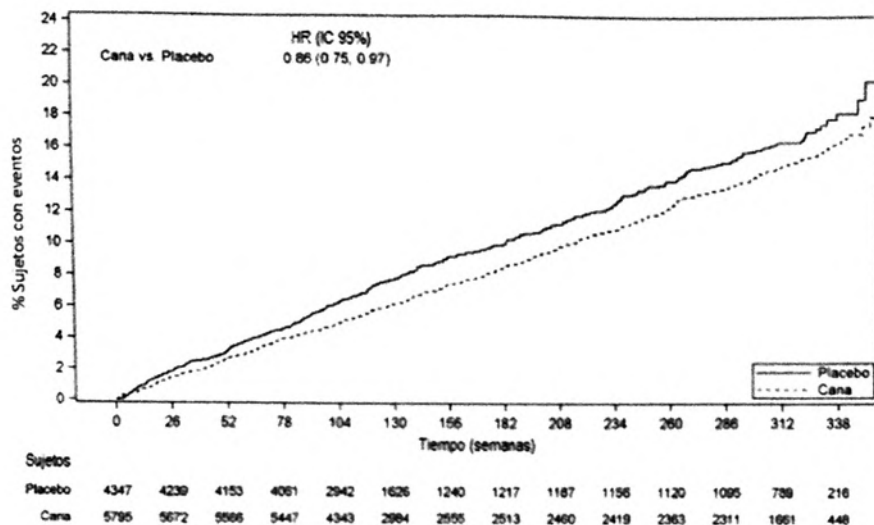
HA approval date:

MAF revision: MTP  
2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

**Figura 3: Tiempo hasta la primera aparición de MACE**



**Resultados renales y cardiovasculares de canagliflozina en pacientes con nefropatía diabética y albuminuria**

Canagliflozina está indicada para reducir el riesgo de enfermedad renal terminal (ERT), duplicación de creatinina sérica, muerte cardiovascular (CV) y hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética con albuminuria >300 mg/día.

El Ensayo Canagliflozina y Eventos Renales en Diabetes con Evaluación Clínica de Nefropatía Establecida (CREDENCE) fue un ensayo multinacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que comparó canagliflozina con placebo en pacientes con diabetes mellitus 2, una TFGe  $\geq 30$  a  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y albuminuria (albúmina urinaria/creatinina  $> 300$  a  $\leq 5000$  mg/g) que estaban recibiendo tratamiento estándar, incluyendo una dosis diaria máxima tolerada indicada en la etiqueta de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) o bloqueante de receptores de angiotensina (BRA).

El objetivo primario de CREDENCE fue evaluar la eficacia de canagliflozina con respecto al placebo en la reducción del criterio de valoración compuesto de enfermedad renal terminal (ERT), duplicación de creatinina sérica y muerte renal o cardiovascular (CV).

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI-PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 APODERADA

MAF revisión 2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Los pacientes se aleatorizaron para recibir canagliflozina 100 mg (N=2202) o placebo (N=2199) y el tratamiento continuó hasta el inicio de diálisis o trasplante renal.

La mediana de la duración del seguimiento para los 4401 pacientes aleatorizados fue de 137 semanas. Se obtuvo estado vital en el 99,9% de los sujetos.

La población fue 67% de raza blanca, 20% asiática y 5% negra; el 32% era de etnia hispana o latina. La edad media fue de 63 años y el 66% eran hombres.

En la aleatorización, la HbA<sub>1c</sub> media fue del 8,3%, la mediana de albúmina/creatinina en orina fue de 927 mg/g, la TFGe media fue de 56,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 50% tuvo una enfermedad cardiovascular previa y el 15% informó un antecedente de insuficiencia cardiaca. Los agentes antihiper glucémicos (AHA) utilizados con mayor frecuencia al inicio fueron insulina (66%), biguanidas (58%) y sulfonilureas (29%). Casi todos los sujetos (99,9%) recibían un ACEi o ARB en la aleatorización, aproximadamente el 60% se encontraba recibiendo un agente antitrombótico (incluida aspirina) y el 69% recibía una estatina.

El principal criterio de valoración compuesto del estudio CREDENCE fue el tiempo hasta la primera aparición de ERT (definida como una TFGe <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, inicio de diálisis crónica o trasplante renal), duplicación de creatinina sérica o muerte cardiovascular (CV). La canagliflozina de 100 mg redujo significativamente el riesgo del criterio de valoración primaria compuesto según un análisis de tiempo hasta el evento [HR: 0,70; IC del 95%: 0,59, 0,82; p <0,0001] (Ver Figura 4). El efecto del tratamiento reflejó una reducción en la progresión a ERT, duplicación de creatinina sérica y muerte cardiovascular según se indica en la Tabla 22 y Figura 4. Hubo pocas muertes renales durante el ensayo. La canagliflozina de 100 mg también redujo significativamente el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca [HR: 0,61; IC del 95%: 0,47 a 0,80; p <0,001].

**Tabla 22: Análisis del criterio de valoración primaria (incluidos los componentes individuales) y de los criterios de valoración secundaria del estudio CREDENCE**

Farm. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MTR  
#-2020-20413879-APN-DGA#ANMAT  
QC: GFM  
AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Criterio de valoración	Placebo		Canagliflozina		HR <sup>†</sup> (IC del 95%)
	N=2199 (%)	Tasa de eventos <sup>*</sup>	N=2202 (%)	Tasa de eventos <sup>*</sup>	
Criterio de valoración primario compuesto (ERT, duplicación de creatinina sérica, muerte renal o CV)	340 (15,5)	6,1	245 (11,1)	4,3	0,70 (0,59; 0,82) <sup>‡</sup>
ERT	165 (7,5)	2,9	116 (5,3)	2,0	0,68 (0,54; 0,86)
Duplicación de creatinina sérica	188 (8,5)	3,4	118 (5,4)	2,1	0,60 (0,48; 0,76)
Muerte renal	5 (0,2)	0,1	2 (0,1)	0,0	
Muerte CV	140 (6,4)	2,4	110 (5,0)	1,9	0,78 (0,61; 1,00)
Muerte CV u hospitalización por insuficiencia cardiaca	253 (11,5)	4,5	179 (8,1)	3,1	0,69 (0,57; 0,83) <sup>§</sup>
Muerte CV, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal	269 (12,2)	4,9	217 (9,9)	3,9	0,80 (0,67; 0,95) <sup>¶</sup>
Infarto de miocardio no mortal	87 (4,0)	1,6	71 (3,2)	1,3	0,81 (0,59; 1,10)
Accidente cerebrovascular no mortal	66 (3,0)	1,2	53 (2,4)	0,9	0,80 (0,56; 1,15)
Hospitalización por insuficiencia cardiaca	141 (6,4)	2,5	89 (4,0)	1,6	0,61 (0,47; 0,80) <sup>§</sup>
ERT, duplicación de creatinina sérica o muerte renal	224 (10,2)	4,0	153 (6,9)	2,7	0,66 (0,53; 0,81) <sup>‡</sup>

Grupo de análisis de intención de tratar (tiempo hasta la primera aparición)

Los componentes individuales no representan un desglose de los resultados compuestos sino la cantidad total de sujetos que experimentan un evento durante el transcurso del estudio.

\* Tasa de eventos por 100 pacientes-años.

† La relación de riesgos (canagliflozina en comparación con placebo), el IC del 95% y valor de p se estiman usando un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox que incluye el tratamiento como la variable explicativa y estratificado por evaluación de TFGe ( $\geq 30$  a  $< 45$ ,  $\geq 45$  a  $< 60$ ,  $\geq 60$  a  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). La relación de riesgos no se presenta para muerte renal debido a la pequeña cantidad de eventos en cada grupo.

‡ Valor de p  $< 0,0001$

§ Valor de p  $< 0,001$

¶ Valor de p  $< 0,02$

La curva de Kaplan-Meier (Figura 4) muestra el tiempo hasta la primera aparición del principal criterio de valoración compuesto de ERT, duplicación de creatinina sérica, muerte renal o muerte CV. Las curvas comienzan a separarse en la Semana 52 y siguen siendo divergentes a partir de entonces.

**Figura 4: CREDENCE: Tiempo hasta la primera aparición del criterio de valoración primaria compuesto**

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

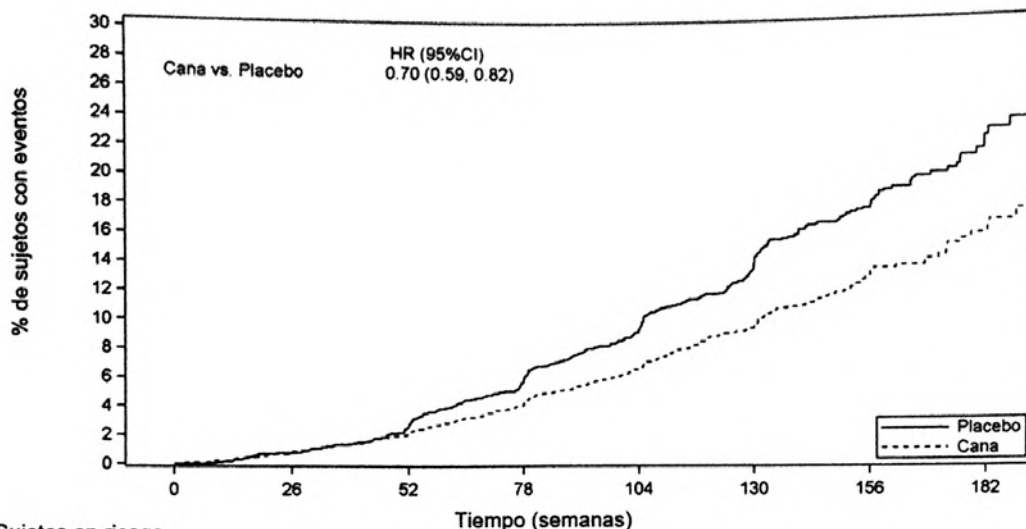
MAF revisión: MTF  
IE 2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Página 136 de 243

Página 58 de 62



Sujetos en riesgo		Tiempo (semanas)							
		0	26	52	78	104	130	156	182
Placebo	2199	2178	2132	2047	1725	1129	621	170	
Cana	2202	2181	2145	2081	1786	1211	646	196	

## INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Indique al paciente que lea el Prospecto para el Paciente.

### Acidosis láctica

Explique los riesgos de acidosis láctica, sus síntomas y las condiciones que predisponen a su desarrollo, como se señala en “Advertencias y Precauciones”. Indique a los pacientes que suspendan VOKANAMET® inmediatamente y que notifiquen de inmediato al médico si se produce hiperventilación inexplicable, mialgias, malestar general, somnolencia inusual u otros síntomas no específicos. Una vez que el paciente se estabiliza con VOKANAMET®, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la metformina HCl, se repitan. La aparición posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica u otra enfermedad seria.

Aconseje a los pacientes contra el consumo excesivo de alcohol, mientras reciben VOKANAMET®.

Informe a los pacientes sobre la importancia de las pruebas periódicas de los parámetros de función renal y hematológicos mientras reciben VOKANAMET®.

Indique a los pacientes que informen a su médico que están tomando VOKANAMET® antes de cualquier procedimiento quirúrgico o radiológico, ya que es posible que se requiera la interrupción temporal de VOKANAMET® hasta que se haya confirmado que la función renal es normal (ver “Advertencias y precauciones”).

Specialist: CPB

MAF revision: MTP  
 Farm: HUEI PING TSANG QC: GFM  
 CO-DIRECTORA TECNICA APODERADA  
 AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

HA approval date:

### Amputación de miembros inferiores

Informe a los pacientes que VOKANAMET® está asociado con un mayor riesgo de amputaciones. Aconseje a los pacientes sobre la importancia del cuidado preventivo rutinario de los pies. Indique a los pacientes que observen dolores o sensibilidad nuevos, llagas o úlceras, o infecciones que involucren la pierna o el pie y busquen consejo médico inmediatamente si aparecen tales signos o síntomas (ver “Advertencias y precauciones”).

### Hipotensión

Informe a los pacientes que puede ocurrir hipotensión sintomática con VOKANAMET® y asesórelos para que contacten a su médico si experimentan tales síntomas (ver “Advertencias y precauciones”). Informe a los pacientes que la deshidratación puede aumentar el riesgo de hipotensión y que deben tener una adecuada ingesta de líquidos.

### Cetoacidosis

Informe a los pacientes que la cetoacidosis es una condición seria que pone en riesgo la vida. Se han reportado casos de cetoacidosis durante el uso de canagliflozina. Indique a los pacientes que revisen las cetonas (cuando sea posible) si presentan síntomas compatibles con cetoacidosis, incluso si la glucosa en la sangre no se eleva. Si se producen síntomas de cetoacidosis (incluyendo náuseas, vómitos, dolor abdominal, cansancio y dificultad para respirar), indique al paciente que interrumpa VOKANAMET® y acuda inmediatamente al médico (ver “Advertencias y precauciones”).

### Lesión renal aguda

Informe a los pacientes que se ha reportado lesión renal aguda durante el uso de canagliflozina. Advierta a los pacientes que busquen consejo médico de inmediato si tienen una ingesta oral reducida (por ejemplo, debido a una enfermedad aguda o ayuno) o un aumento de las pérdidas de líquidos (como vómitos, diarrea o exposición excesiva al calor), ya que puede ser apropiado interrumpir el uso de VOKANAMET® en esos casos (ver “Advertencias y precauciones”).

### Infecciones serias del tracto urinario

Informe a los pacientes del potencial de infecciones del tracto urinario, que pueden ser serias. Proporcione información sobre los síntomas de las infecciones del tracto urinario. Asesórelos para que acudan al médico si se producen estos síntomas (ver “Advertencias y precauciones”).

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

Informe a los pacientes que se han producido infecciones necrotizantes del perineo (gangrena de Fournier) con VOKANAMET®. Advierta a los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan dolor o sensibilidad, enrojecimiento o hinchazón de los genitales o de la zona desde los genitales hasta el recto, junto con fiebre superior a 38°C o malestar general (ver “Advertencias y precauciones”).

### Infecciones genitales micóticas en las mujeres (por ejemplo, vulvovaginitis)

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUIEIPING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF revision: MAF 2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es

Informe a las pacientes que puede producirse infección vaginal por levaduras (por ejemplo, vulvovaginitis) y proporciónelas información sobre los signos y síntomas de la infección vaginal por levaduras. Asesórelas sobre las opciones de tratamiento y cuándo acudir al médico (ver “Advertencias y precauciones”).

Infecciones genitales micóticas en los hombres (por ejemplo, balanitis o balanopostitis)

Informe a los pacientes de sexo masculino que puede ocurrir infección por levaduras en el pene (por ejemplo, balanitis o balanopostitis), especialmente en los hombres no circuncidados y en los pacientes con antecedentes. Proporcione información sobre los signos y síntomas de la balanitis y la balanopostitis (erupción o enrojecimiento del glande o del prepucio del pene). Asesóreles sobre las opciones de tratamiento y cuándo acudir al médico (ver “Advertencias y precauciones”).

Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes que se han reportado reacciones serias de hipersensibilidad, como urticaria, sarpullido, anafilaxis y angioedema con la canagliflozina. Asesore a los pacientes para que reporten inmediatamente cualquier signo o síntoma que sugiera reacción alérgica, y para interrumpir el fármaco hasta que hayan consultado con los médicos prescriptores (ver “Advertencias y precauciones”).

Fractura ósea

Informe a los pacientes que se han reportado fracturas óseas en los pacientes que toman canagliflozina. Proporcione información sobre los factores que pueden contribuir al riesgo de fractura (ver “Advertencias y precauciones”).

Pruebas de laboratorio

Informe a los pacientes que van a obtener una prueba positiva para la glucosa en orina mientras utilicen VOKANAMET® (ver “Interacciones Medicamentosas”).

Mujeres en edad fértil

Informe a las mujeres embarazadas y las mujeres en edad fértil del riesgo potencial para el feto del tratamiento con VOKANAMET® (ver “Uso en Poblaciones Específicas”). Indique a las mujeres en edad fértil que informen los embarazos a sus médicos lo antes posible.

Informe a las mujeres que el tratamiento con VOKANAMET® puede resultar en la ovulación en algunas mujeres anovulatorias premenopáusicas, lo que puede conducir a un embarazo no deseado (ver “Uso en Poblaciones Específicas”).

Lactancia

Informe a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con VOKANAMET® (ver “Uso en Poblaciones Específicas”).

Indique a los pacientes que mantengan VOKANAMET® en el frasco original para protegerlo de la humedad. Advierta a los pacientes que el almacenamiento en un pastillero u organizador de píldoras se permite hasta por 30 días.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revisión: MTP  
QC: GFM  
Farm. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
IF-2020-20413879-APN-DGA#ANMAT  
AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es



Producto: VOKANAMET®  
Nro de registro: 58.057



Indique a los pacientes que tomen VOKANAMET® solo según lo prescrito dos veces al día con los alimentos. Si se omite una dosis, advierta a los pacientes que no tomen dos dosis de VOKANAMET® al mismo tiempo.

## PRESENTACIÓN

Botella PEAD con tapa. Envase conteniendo 20 o 60 comprimidos recubiertos.

## ALMACENAMIENTO

No conservar a temperatura superior a 30° C.

## MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Janssen Ortho LLC, State Road 933 KM 0.1, 00778 Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos.

Acondicionado por: Janssen Cilag SPA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04010 Latina, Italia.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A. Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 58.057

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

### Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: [infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

### Fecha de última revisión:

Farm. HUETPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revisión: 2020-20413879-APN-DGA#ANMAT

QC: GFM

AR\_CAN-MET\_FCT\_PI\_USPI Jan-20\_V2.0+D\_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-19144954 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 61 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.02 07:55:33 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.02 07:55:35 -03:00