



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 8942

BUENOS AIRES, 09 DE AGOSTO DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000038-16-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ARMAT

DISPOSICIÓN N° 8942

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

2



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 8942

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial VOKANAMET y nombre/s genérico/s METFORMINA CLORHIDRATO - CANAGLIFLOZINA , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 04/07/2016 18:38:15, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 04/07/2016 18:38:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 04/07/2016 18:38:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 04/07/2016 18:38:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION07.PDF / 0 - 04/07/2016 18:38:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION08.PDF / 0 - 04/07/2016 18:38:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 04/07/2016 18:38:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 04/07/2016 18:38:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION07.PDF / 0 - 04/07/2016 18:38:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION08.PDF / 0 - 04/07/2016 18:38:15 .





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 8942

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscribáse el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000038-16-5

Firma
Digital

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Prospecto: Información para el Paciente

Vokanamet

50 mg/850 mg, 50 mg/1.000 mg, 150 mg/850 mg, 150 mg/1.000 mg

Canagliflozina/ Clorhidrato de metformina

Comprimidos recubiertos

Industria estadounidense.

Venta bajo receta.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto.

1. Qué es Vokanamet y para qué se utiliza.
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vokanamet.
3. Cómo tomar Vokanamet.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Vokanamet.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. Qué es Vokanamet y para qué se utiliza.

Vokanamet contiene dos principios activos distintos, canagliflozina y metformina. Éstos son dos medicamentos que actúan juntos en diferentes vías para disminuir los niveles de glucosa (azúcar) en sangre en adultos con diabetes tipo 2.

Este medicamento se administra solo o combinado con otros medicamentos que ya puede estar tomando para tratar su diabetes tipo 2 (como insulina, un inhibidor de DPP-4 [como sitagliptina, saxagliptina o linagliptina], una sulfonilurea [como gliclazida o glipizida], o pioglitazona) que disminuyen los niveles de azúcar en sangre. Es posible que ya esté tomando uno o más de estos medicamentos para tratar su diabetes tipo 2. Vokanamet se usa cuando sus niveles de azúcar en sangre no se pueden controlar adecuadamente con metformina sola o junto con otros medicamentos para la diabetes. Si usted ya está tomando canagliflozina y metformina como comprimidos independientes, Vokanamet puede reemplazarlos en un comprimido.

Es importante que no deje de seguir las recomendaciones sobre dieta y ejercicio que le facilite su médico o enfermero.

¿Qué es la diabetes tipo 2?

La diabetes tipo 2 es un trastorno en el cual el organismo no fabrica insulina suficiente, y la que produce no funciona tan bien como debería. También puede ser que su organismo fabrique

demasiado azúcar. Cuando esto ocurre, el azúcar (glucosa) se acumula en la sangre. Eso puede producir enfermedades médicas graves, como enfermedad cardíaca, enfermedad renal, ceguera y amputaciones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vokanamet.

No tome Vokanamet:

- Si es alérgico a canagliflozina, metformina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si tiene problemas de hígado o riñón.
- Si tiene alguna infección grave.
- Si usted ha perdido mucho líquido de su organismo (deshidratación), por ejemplo debido a una diarrea grave o de larga duración, o si usted ha vomitado varias veces seguidas.
- Si ha tenido un precoma diabético.
- Si tiene cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes con niveles altos de azúcar, pérdida rápida de peso, sentirse enfermo [náuseas] o estar enfermo [vómitos]).
- Si ha sufrido recientemente un infarto de miocardio o tiene problemas graves de circulación sanguínea, como "shock" o dificultades para respirar.
- Si bebe alcohol en exceso (ya sea todos los días o de vez en cuando).
- Si tiene o ha tenido recientemente un ataque al corazón.

Advertencias y precauciones.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar este medicamento y durante el tratamiento:

- Para saber que puede hacer para prevenir la deshidratación
- Si tiene diabetes tipo 1 (su organismo no produce nada de insulina). Vokanamet no se debe usar para tratar esta enfermedad.
- Si experimenta pérdida rápida de peso, sensación de mareo o estar enfermo, dolor de estómago, sed excesiva, respiración rápida y profunda, confusión, somnolencia o cansancio inusual, olor dulce en su aliento, sabor dulce o metálico en su boca u olor diferente de su orina o sudor, contacte con su médico o acuda al hospital más cercano inmediatamente. Estos síntomas pueden ser señales de una "cetoacidosis diabética" – un problema que puede tener con la diabetes debido al aumento de los niveles de "cuerpos cetónicos" en su orina o sangre, detectados en los análisis. El riesgo de desarrollar "cetoacidosis diabética" puede ser aumentado con el ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, deshidratación, reducción repentina de la dosis de insulina o mayor necesidad de insulina debido a cirugía mayor o enfermedad grave.
- Si ha tenido alguna vez enfermedad cardíaca grave o si ha tenido un ictus (Accidente Cerebro Vascular)
- Si está tomando medicamentos para disminuir su presión arterial (antihipertensivos) o ha tenido alguna vez baja presión arterial (hipotensión). Puede encontrar más información en la sección "Toma de Vokanamet con otros medicamentos".

Funcionamiento de los riñones.

Le harán una revisión de los riñones mediante un análisis de sangre antes de empezar a tomar y mientras esté tomando este medicamento.

Vigile los efectos adversos.

La acidosis láctica es una urgencia médica y se debe tratar en un hospital. Si presenta algunos de los signos de acidosis láctica, sentirse enfermo (náuseas) o estar enfermo (vómitos), dolor de estómago, debilidad intensa, calambres musculares, pérdida de peso no explicada, respiración rápida o sensación de frío o malestar, **deje de tomar Vokanamet inmediatamente y póngase en contacto con un médico o acuda directamente al hospital más cercano. Ver sección 4.**

Procedimientos quirúrgicos y radiológicos.

Informe a su médico de que está tomando Vokanamet si se va a someter a:

- Una intervención quirúrgica con anestesia general, espinal o peridural. Es posible que tenga que dejar de tomar Vokanamet durante un par de días antes y después de la operación.
- Una radiografía para la que tengan que inyectarle un contraste. Tendrá que dejar de tomar Vokanamet antes o en el momento de la radiografía y hasta 2 o más días después. Antes de tomar Vokanamet de nuevo, se deberá hacer un análisis de la función renal.

Su médico decidirá si necesita algún otro tratamiento para controlar su azúcar en sangre mientras deje de tomar Vokanamet. Es importante que siga exactamente las indicaciones del médico.

Glucosa en orina.

Debido a la vía por la que actúa canagliflozina, su orina dará positivo en azúcar (glucosa) mientras esté tomando este medicamento.

Niños y adolescentes.

Vokanamet no está recomendado en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Toma de Vokanamet con otros medicamentos.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar otros medicamentos. Este medicamento puede afectar a la forma de actuar de otros medicamentos. Además, otros medicamentos pueden afectar a la forma de actuar de este medicamento.

En particular, informe a su médico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes:

- Insulina o una sulfonilurea (como glimepirida o glipizida) para la diabetes – puede que su médico decida reducir la dosis para evitar una bajada excesiva de los niveles de azúcar en sangre (hipoglucemia).
- Medicamentos para bajar la presión sanguínea (antihipertensivos), incluidos diuréticos (medicamentos utilizados para eliminar el exceso de líquidos en su organismo también conocidos como diuréticos) ya que este medicamento también puede bajar su presión sanguínea por eliminación de niveles de líquido excesivos en el organismo. En el apartado sobre “Deshidratación” de la sección 4 se enumeran los posibles síntomas de una pérdida excesiva de líquidos de su organismo.
- Hierba de San Juan o hipérico (un medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión).
- Carbamazepina, fenitoína o fenobarbital (medicamentos utilizados para controlar las convulsiones).
- Efavirenz o ritonavir (medicamentos utilizados para tratar la infección por el VIH).

- Rifampicina (un antibiótico utilizado para tratar la tuberculosis).
- Colestiramina (medicamento utilizado para reducir los niveles de colesterol en sangre). Ver sección 3, "Como tomar este medicamento".
- Digoxina o digitoxina (medicamentos utilizados para ciertos problemas cardiacos). Si toma Vokanamet, es posible que haya que medir la concentración de digoxina o digitoxina en su sangre.
- Dabigatrán (medicamento anticoagulante que disminuye el riesgo de formación de coágulos de sangre).
- Medicamentos que contienen alcohol. Ver sección "Vokanamet con alcohol".
- Agentes de contraste yodados (medicamentos utilizados durante una radiografía). Ver sección "Procedimientos quirúrgicos y radiológicos".
- Cimetidina (medicamento utilizado para tratar los problemas de estómago).
- Corticosteroides (utilizados para el tratamiento de una serie de trastornos, como inflamación grave de la piel o asma) que se administran por vía oral, mediante inyección o inhalados.
- Agonistas beta-2 (como salbutamol o terbutalina) utilizados para tratar el asma.

Vokanamet con alcohol.

Evite el consumo de grandes cantidades de alcohol, o medicamentos que contengan alcohol, cuando esté tomando este medicamento. Esto se debe a que usted presenta mayor riesgo de acumulación de ácido láctico en su sangre (acidosis láctica) si ingiere demasiado alcohol. Esta acumulación es más probable si está en ayunas, tiene malnutrición o problemas de hígado. Ver sección "Vigile los efectos adversos" y sección 4.

Embarazo y lactancia.

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Canagliflozina, uno de los componentes de Vokanamet, no se debe utilizar durante el embarazo. Consulte a su médico la mejor forma de controlar su glucosa sanguínea sin Vokanamet tan pronto como sepa que está embarazada.

No debe tomar este medicamento si está dando el pecho. Consulte a su médico si debe interrumpir la toma de este medicamento o si debe interrumpir la lactancia.

Conducción y uso de máquinas.

La influencia de Vokanamet sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta y utilizar herramientas o máquinas es nula o insignificante. No obstante, se ha comunicado mareo o aturdimiento, lo que puede afectar a su capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar herramientas o máquinas.

La toma de Vokanamet con otros medicamentos para la diabetes llamados sulfonilureas (como glimepirida o glipizida) o insulina puede aumentar el riesgo de bajada de los niveles de azúcar en sangre (hipoglucemia). Los signos incluyen visión borrosa, hormigueo en los labios, temblor, sudoración, palidez, cambio del estado de ánimo, ansiedad o confusión. Todo ello puede afectar

a su capacidad para conducir, montar en bicicleta y utilizar herramientas o máquinas. Informe a su médico tan pronto como sea posible si usted tiene algún síntoma de azúcar bajo en sangre.

3. Cómo tomar Vokanamet.

Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Cuánto debe tomar.

- La dosis de Vokanamet es de un comprimido dos veces al día.
- La concentración de Vokanamet que debe tomar variará dependiendo de su estado y de la cantidad de canagliflozina y metformina necesaria para controlar su azúcar en sangre.
- Su médico le recetará la dosis adecuada para usted.

Cómo tomar este medicamento.

- Trague el comprimido entero con al menos medio vaso de agua.
- Lo mejor es tomar el comprimido con una comida. Esto disminuirá la probabilidad de que le produzca molestias de estómago.
- Intente tomarlo siempre a la misma hora del día. Eso le ayudará a recordar tomarlo.
- Si su médico le ha recetado este medicamento junto con un medicamento para bajar el colesterol como colestiramina deberá tomar este medicamento al menos 1 hora antes o entre 4 y 6 horas después de tomar el medicamento para bajar el colesterol.

Su médico puede recetarle Vokanamet con algún otro medicamento para reducir la glucosa. Recuerde tomar todos los medicamentos siguiendo las indicaciones de su médico para conseguir los mejores resultados para su salud.

Dieta y ejercicio.

Para ayudar a controlar su diabetes, debe seguir también los consejos de su médico, farmacéutico o enfermero sobre dieta y ejercicio. En particular, si está siguiendo una dieta diabética de control de peso, deberá continuarla mientras toma este medicamento.

Si toma más Vokanamet del que debe:

Si tomá más medicamento del que debe, consulte a su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar Vokanamet:

- Si olvida tomar una dosis, tómela en cuanto se acuerde. Sin embargo, si ya es casi la hora de la dosis siguiente, omita la dosis olvidada.
- No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Vokanamet.

Su concentración de azúcar en sangre puede aumentar si deja de tomar este medicamento. No deje de tomar este medicamento sin antes hablar con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar inmediatamente Vokanamet y consulte a un médico o acuda al hospital más cercano inmediatamente si advierte alguno de los siguientes efectos adversos graves: Acidosis láctica (muy rara, puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

● Acumulación excesiva de ácido láctico en su organismo (acidosis láctica). Esto sucede con más frecuencia en personas con problemas renales. La acidosis láctica puede ser causada también por una ingesta excesiva de alcohol o el ayuno prolongado.

Los posibles signos de acidosis láctica son:

- sentirse enfermo (náuseas) o estar enfermo (vómitos)
- dolor de estómago
- debilidad intensa
- calambres musculares
- pérdida de peso no explicable
- respiración rápida
- sensación de frío o malestar.

Deje de tomar Vokanamet y consulte a un médico lo antes posible si advierte alguno de los siguientes efectos adversos graves:

Deshidratación (poco frecuente, pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

● Pérdida excesiva de líquidos de su organismo (deshidratación). Este efecto se observa con más frecuencia en personas de edad avanzada (≥ 75 años), personas con problemas de riñón y personas que toman diuréticos.

Los síntomas posibles de deshidratación son:

- sensación de mareo o vértigo,
- pérdida del conocimiento (desmayo), sensación de mareo o desvanecimiento al ponerse de pie,
- boca muy seca o pegajosa, sensación de sed intensa,
- sensación de mucho cansancio o debilidad,
- micción escasa o inexistente,
- latido cardíaco rápido.

Contacte con su médico o acuda al hospital más cercano inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Cetoacidosis diabética (rara, puede afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas)

Estos son los síntomas de la cetoacidosis diabética (ver también sección 2 Advertencias y precauciones):

- aumento de los niveles de "cuerpos cetónicos" en su orina o sangre
- pérdida rápida de peso
- náuseas y vómitos
- dolor de estómago
- sed excesiva

- respiración rápida y profunda
- confusión
- somnolencia o cansancio poco habituales
- olor dulce en su aliento, sabor dulce o metálico en su boca u olor diferente de su orina o sudor.

Esto puede ocurrir independientemente de los niveles de glucosa en sangre. Su médico puede decidir interrumpir el tratamiento con Vokanamet de forma temporal o permanente.

Informe a su médico lo antes posible si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Hipoglucemia (muy frecuente, puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Bajada del azúcar en sangre (hipoglucemia) – cuando tome este medicamento junto con insulina o con una sulfonilurea (como glimepirida o glipizida).

Los posibles síntomas de una bajada de azúcar son:

- visión borrosa,
- hormigueo en los labios,
- temblor, sudoración, palidez,
- cambio del estado de ánimo o sensación de ansiedad o confusión.

Su médico le explicará cómo tratar las bajadas del azúcar en sangre y qué hacer si tiene alguno de los signos anteriores.

Otros efectos adversos del tratamiento con canagliflozina sola:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Infecciones vaginales por hongos.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 persona):

- Erupción cutánea o enrojecimiento del pene o el prepucio (infección micótica).
- Infecciones del tracto urinario.
- Cambios en la orina (incluyendo necesidad más frecuente de orinar o mayor producción de orina, necesidad urgente de orinar, necesidad de orinar por la noche).
- Estreñimiento.
- Sensación de sed.
- Sentirse enfermo (náuseas)
- Los análisis de sangre pueden indicar alteraciones en los niveles de lípidos (colesterol) y aumento en el recuento de glóbulos rojos en su sangre (hematocrito).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Erupción cutánea o enrojecimiento de la piel - esto puede causar prurito e incluir bultos protuberantes, erupción con exudación o ampollas.
- Habones (Urticaria).
- Los análisis de sangre pueden mostrar alteraciones relacionadas con la función renal (aumento de la creatinina o urea) o aumento del potasio.
- Los análisis de sangre pueden mostrar aumento de los niveles de fosfato en su sangre
- Fractura ósea.

- fallo renal (principalmente como consecuencia de la pérdida de gran cantidad de líquido de su organismo)

Frecuencia no conocida

- reacción alérgica grave (puede incluir hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta que puede provocar dificultad para respirar o tragar).

Efectos adversos durante el tratamiento con metformina sola que no se describieron para canagliflozina:

- Muy frecuentes: sentirse enfermo (náuseas), estar enfermo (vómitos), diarrea, dolor de estómago y pérdida de apetito.
- Frecuentes: sabor metálico (alteración del gusto).
- Muy raros: disminución de los niveles de vitamina B12 (puede causar anemia – recuento bajo de células sanguíneas rojas), alteración de los análisis de la función hepática, hepatitis (un problema del hígado), y prurito

Comunicación de efectos adversos.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Vokanamet.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el frasco y la caja después de VTO. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30° C.

No utilice Vokanamet si observa indicios visibles de deterioro o manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional.

Composición de Vokanamet:

- Los principios activos son canagliflozina e Clorhidrato de metformina:
 - Cada comprimido de 50 mg/850 mg contiene 50 mg de canagliflozina y 850 mg de Clorhidrato de metformina.
 - Cada comprimido de 50 mg/1.000 mg contiene 50 mg de canagliflozina y 1.000 mg de Clorhidrato de metformina.

- Cada comprimido de 150 mg/850 mg contiene 150 mg de canagliflozina y 850 mg de Clorhidrato de metformina.
 - Cada comprimido de 150 mg/1.000 mg contiene 150 mg de canagliflozina y 1.000 mg de Clorhidrato de metformina.
 - Los demás componentes son:
 - Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, hipromelosa, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.
- Recubrimiento del comprimidos:
- comprimidos de 50 mg/850 mg: macrogol (3350), alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro negro (E172).
 - comprimidos de 50 mg/1.000 mg: macrogol (3350), alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).
 - comprimidos de 150 mg/850 mg: macrogol (3350), alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio (E171) y óxido de hierro amarillo (E172).
 - comprimidos de 150 mg/1.000 mg: macrogol (3350), alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro negro (E172).

Aspecto de Vokanamet y contenido del envase:

- Vokanamet 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos de color rosa, con forma de cápsula.
- Vokanamet 50 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos de color beige, con forma de cápsula
- Vokanamet 150 mg/850 mg comprimidos recubiertos de color amarillo pálido, con forma de cápsula.
- Vokanamet 150 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos de color morado, con forma de cápsula.

Vokanamet está disponible en frascos de HDPE con cierre a prueba de niños. Los tamaños de envase son cajas de 20 y 60 comprimidos.

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

“Este producto está bajo el programa médico Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes”

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

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, (1428) Buenos Aires, ARGENTINA
Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica

Fecha de última revisión:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Firma
Digital



Janssen Cilag Farmacéutica Sociedad
Anónima
CUIT 30598129246
Asuntos Regulatorios

PROYECTO DE PROSPECTO

VOKANAMET

50 mg/850 mg, 50 mg/1.000 mg, 150 mg/850 mg, 150 mg/1.000 mg

Canagliflozina/ Clorhidrato de metformina

Comprimidos recubiertos

Industria estadounidense

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

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:

Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina 268,93 mg; Celulosa microcristalina, baja densidad a granel 31,63 mg; Hipromelosa 2910, 15 mPa.s 17,75 mg; croscarmelosa sódica 38,07 mg, estearato de magnesio 7,62 mg.

Recubrimiento: Opadry II 85F140053 rosa 44,28 mg [Macrogol 3350/PEG 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 (E172) 0,062 mg; óxido de hierro negro (E172) 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:

Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina 313,86 mg; Celulosa microcristalina, baja densidad a granel 36,88 mg; Hipromelosa 2910, 15 mPa.s 20,00 mg; croscarmelosa sódica 44,38 mg, estearato de magnesio 8,88 mg.

Recubrimiento: Opadry II 85F97458 beige 51,63 mg [Macrogol 3350/PEG 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 (E172) 0,232 mg; óxido de hierro amarillo (E172) 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:

Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina 302,5 mg; Celulosa microcristalina, baja densidad a granel 35,50 mg; Hipromelosa 2910, 15 mPa.s 27,75 mg; croscarmelosa sódica 42,71 mg, estearato de magnesio 8,54 mg.

Recubrimiento: Opadry II 85F92450 amarillo 49,70 mg [Macrogol 3350/PEG 3350 10,039 mg; alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado) 19,880 mg; talco 7,356 mg; dióxido de titanio 11,878 mg; óxido de hierro amarillo (E172) 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:

Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina 347,43 mg; Celulosa microcristalina, baja densidad a granel 40,75 mg; Hipromelosa 2910, 15 mPa.s 30,00 mg; croscarmelosa sódica 49,02 mg, estearato de magnesio 9,80 mg.

Recubrimiento: Opadry II 85F90093 púrpura 57,05 mg [Macrogol 3350/PEG 3350 11,524 mg; alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado) 22,820 mg; talco 8,443 mg; dióxido de titanio 13,179 mg; óxido de hierro rojo (E172) 0,799 mg; óxido de hierro negro (E172) 0,285 mg].

ACCIÓN TERAPÉUTICA.

Hipoglucemiante oral.

INDICACIONES.

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

- en pacientes que no logren un control suficiente con las dosis máximas toleradas de metformina en monoterapia.
- en pacientes que a pesar de recibir las dosis máximas toleradas de metformina junto con otros medicamentos antihiper glucémicos incluyendo la insulina, no logren un control glucémico adecuado (ver datos disponibles sobre los diferentes tratamientos complementarios en las secciones: "Advertencias y precauciones especiales de empleo", "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción", "Propiedades farmacodinámicas").
- en pacientes ya tratados con la combinación de canagliflozina y metformina en comprimidos distintos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

Propiedades farmacodinámicas.

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

Mecanismo de acción.

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

CANAGLIFLOZINA.

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

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

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

METFORMINA.

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

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

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

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

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

Efectos farmacodinámicos de la canagliflozina.

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

Eficacia clínica y seguridad.

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

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

CANAGLIFLOZINA.

Un total de 10.285 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en nueve estudios, controlados, doble ciego, de eficacia y seguridad clínica para evaluar los efectos de canagliflozina en el control glucémico, incluyendo 5.151 pacientes tratados con canagliflozina en combinación con metformina. La distribución por razas de los pacientes que recibieron canagliflozina fue 72% blancos, 16% asiáticos, 4% negros y 8% otros grupos. El 16% de los pacientes eran hispanos.

Aproximadamente el 58% de los pacientes eran varones. Los pacientes tenían una edad media global de 59,6 años (intervalo de 21 años a 96 años), con 3.082 pacientes \geq 65 años de edad y 510 pacientes \geq 75 años de edad. El 58% de los pacientes tenían un índice de masa corporal (IMC) \geq 30 kg/m².

Estudios controlados con placebo.

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

Tabla 1: Resultados de eficacia procedentes de estudios clínicos controlados con placebo^a

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

Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,85	-1,06	-0,13
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/P ^c
Pacientes (%) que logran una HbA _{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Peso corporal			
Valor basal (media) en kg	93,5	93,5	90,8
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-2,1	-2,6	-0,7
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/P ^c
Tratamiento añadido a insulina^d (18 semanas)			
	Canagliflozina + insulina		Placebo + insulina (n=565)
	100 mg (n=566)	300 mg (n=587)	
HbA_{1c} (%)			
Valor basal (media)	8,33	8,27	8,20
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,63	-0,72	0,01
Variación respecto a placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/P ^c
Pacientes (%) que logran una HbA _{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Peso corporal			
Valor basal (media) en kg	96,9	96,7	97,7
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-1,8	-2,3	0,1
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (IC del 97,5%)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/P ^c

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

^b p < 0,001 frente a placebo.

^c No procede.

^d Canagliflozina como tratamiento complementario con insulina (con o sin otros medicamentos antihiper glucémicos).

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

Un estudio específico demostró que la administración conjunta de canagliflozina 50 mg y 150 mg dos veces al día como tratamiento doble con metformina producía resultados clínica y estadísticamente significativos respecto a placebo en el control glucémico, incluyendo HbA_{1c}, el porcentaje de pacientes que alcanzaron un cambio de la HbA_{1c} < 7% de la línea basal FPG, y en reducciones del peso corporal como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2: Resultados de un estudio de eficacia controlado con placebo de canagliflozina administrada dos veces al día^a

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

^a Población por intención de tratar que utiliza la última observación en estudio.

^b p<0,001 comparado con placebo.

^c No procede.

^d p=0,013 comparado con placebo.

Estudios controlados con tratamiento activo.

Se comparó canagliflozina con glibeprida como tratamiento doble con metformina y con sitagliptina como tratamiento triple con metformina y una sulfonilurea (tabla 3). Canagliflozina 100 mg una vez al día como tratamiento doble con metformina produjo reducciones similares de la HbA_{1c} respecto al valor basal y canagliflozina 300 mg produjo reducciones mayores (p < 0,05) en la HbA_{1c} en comparación con glibeprida, con lo que quedó demostrada la no inferioridad. Una menor proporción de pacientes tratados con canagliflozina 100 mg una vez al día (5,6%) y canagliflozina 300 mg una vez al día (4,9%) experimentó al menos un episodio/evento de hipoglucemia durante las 52 semanas de tratamiento en comparación con el grupo tratado con glibeprida (34,2%). En un estudio

en el que se comparó canagliflozina 300 mg una vez al día con sitagliptina 100 mg en un tratamiento triple con metformina y una sulfonilurea, canagliflozina demostró una reducción no inferior ($p < 0,05$) y superior ($p < 0,05$) de la HbA_{1c} en comparación con sitagliptina. La incidencia de episodios/eventos de hipoglucemia con canagliflozina 300 mg una vez al día y sitagliptina 100 mg fue del 40,7% y del 43,2%, respectivamente. Se observaron también mejorías significativas en el peso corporal y reducciones de la presión arterial sistólica en comparación tanto con glimepirida como con sitagliptina.

Tabla 3: Resultados de eficacia obtenidos de estudios clínicos controlados con tratamiento activo^a

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

Peso corporal		
Valor basal (media) en kg	87,6	89,6
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-2,5	0,3
Diferencia respecto a sitagliptina (media ajustada) (IC del 95%)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/P ^c

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

^b $p < 0,05$

^c No procede.

^d $p < 0,001$

Poblaciones especiales.

En dos estudios realizados en poblaciones especiales (pacientes de edad avanzada y pacientes con o en situación de alto riesgo de enfermedad cardiovascular), se añadió canagliflozina a los tratamientos estables para la diabetes que ya estaban recibiendo los pacientes (dieta, monoterapia o terapia combinada).

Pacientes de edad avanzada.

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

Glucemia en ayunas.

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

Glucemia postprandial.

Utilizando como estimulación una comida variada, canagliflozina en monoterapia o como tratamiento añadido a uno o dos medicamentos antihiper glucémicos orales redujo la glucosa postprandial respecto al valor basal en comparación con placebo de -1,5 mmol/l (

-27 mg%) a -2,7 mmol/l (-48,6 mg%) con canagliflozina 100 mg una vez al día y de -2,1 mmol/l (-37,8 mg%) a -3,5 (-63 mg%) mmol/l con canagliflozina 300 mg una vez al día, respectivamente, debido a reducciones en la concentración preprandial de glucosa y a unas desviaciones menores de la glucosa postprandial.

Peso corporal.

Canagliflozina 100 mg y 300 mg una vez al día como tratamiento doble o triple añadido a metformina lograron reducciones estadísticamente significativas en el porcentaje del peso corporal a las 26 semanas en comparación con placebo. En dos estudios controlados con tratamiento activo de 52 semanas de duración que compararon canagliflozina con glimepirida y sitagliptina, las reducciones medias sostenidas y estadísticamente significativas en el porcentaje del peso corporal con canagliflozina como tratamiento añadido a metformina fueron de -4,2% y -4,7% para canagliflozina 100 mg y 300 mg una vez al día, respectivamente, en comparación con la combinación de glimepirida y metformina (1,0%) y -2,5% con canagliflozina 300 mg una vez al día en combinación con metformina y sulfonilurea en comparación con sitagliptina en combinación con metformina y sulfonilurea (0,3%).

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

Seguridad cardiovascular.

Se realizó un meta-análisis intermedio especificado previamente de los acontecimientos cardiovasculares principales adjudicados en estudios clínicos de fase 2 y 3 en 9.632 pacientes con diabetes tipo 2, entre ellos 4.327 pacientes (44,9%) con enfermedad cardiovascular o con alto riesgo de enfermedad cardiovascular que están participando en un estudio cardiovascular actualmente en curso. La razón de riesgos para la variable compuesta principal (tiempo hasta el acontecimiento de muerte cardiovascular, ictus no mortal, infarto de miocardio no mortal y angina inestable con hospitalización) con canagliflozina (datos conjuntos de las dos dosis) frente a los tratamientos combinados de comparación con fármaco activo y placebo fue del 0,91% (IC del 95%: 0,68; 1,22); por tanto, no se pudo demostrar un aumento del riesgo cardiovascular con canagliflozina frente a los tratamientos de comparación. Las razones de riesgo con las dosis de canagliflozina de 100 mg y 300 mg una vez al día fueron similares.

Presión arterial.

En un análisis de cuatro estudios controlados con placebo de 26 semanas de duración (n=2.313), el tratamiento con canagliflozina 100 mg y 300 mg una vez al día produjo reducciones medias en la presión arterial sistólica de -3,9 mmHg y -5,3 mmHg, respectivamente, en comparación con placebo (-0,1 mmHg) y un efecto menor en la presión arterial diastólica con cambios medios para canagliflozina 100 mg una vez al día y 300 mg una vez al día de -2,1 mmHg y -2,5 mmHg, respectivamente, en comparación con placebo (-0,3 mmHg). No se observó ningún cambio notable en la frecuencia cardiaca.

Pacientes con HbA_{1c} basal de > 10% a ≤12%.

En un subestudio de pacientes con HbA_{1c} basal > 10% a ≤ 12% que recibieron canagliflozina en monoterapia se lograron reducciones respecto al valor basal de la HbA_{1c} (no ajustadas por placebo) de -2,13% y -2,56% con canagliflozina 100 mg y 300 mg una vez al día, respectivamente.

METFORMINA.

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

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

Población pediátrica.

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

“Posología y modo de administración” para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Propiedades farmacocinéticas.

VOKANAMET.

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

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

CANAGLIFLOZINA.

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

Absorción.

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

Distribución.

El volumen medio de distribución (Vd) de canagliflozina en estado estacionario tras una perfusión intravenosa única en sujetos sanos fue de 119 litros, lo que sugiere una extensa distribución en los tejidos. Canagliflozina se une extensamente a las proteínas del plasma (99%), sobre todo a la albúmina. La unión a las proteínas es independiente de las concentraciones plasmáticas de canagliflozina. La unión a proteínas plasmáticas no se ve alterada significativamente en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Biotransformación.

La *O*-glucuronidación es la principal vía metabólica de eliminación de canagliflozina, que es glucuronizada en su mayor parte por UGT1A9 y UGT2B4 para dar dos metabolitos inactivos *O*-glucurónidos. El metabolismo (oxidativo) de canagliflozina mediado por la CYP3A4 es mínimo (aproximadamente el 7%) en seres humanos.

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

Eliminación.

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

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

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

Poblaciones especiales.

Pacientes con insuficiencia renal.

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

grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) así como 8 sujetos con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis.

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

La eliminación de canagliflozina mediante hemodiálisis fue irrelevante.

Pacientes con insuficiencia hepática.

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

No se considera que estas diferencias sean clínicamente significativas.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

La edad no tiene ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de canagliflozina según un análisis de farmacocinética poblacional (ver secciones "Posología y modo de administración", "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas").

Población pediátrica.

No se han realizado estudios para caracterizar la farmacocinética de canagliflozina en pacientes pediátricos.

Otras poblaciones especiales.

Farmacogenética.

Tanto UGT1A9 como UGT2B4 están sujetos a polimorfismos genéticos. En un análisis conjunto de datos clínicos, se observaron incrementos en el AUC de canagliflozina del 26% en portadores UGT1A9*1/*3 y del 18% en portadores UGT2B4*2/*2. No se espera que estos incrementos de la exposición a canagliflozina sean clínicamente relevantes. Probablemente el efecto sea más marcado en homocigoto (UGT1A 9*3/*3, frecuencia $< 0,1\%$), pero no ha sido investigado.

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

METFORMINA.

Absorción.

Después de una dosis oral de Clorhidrato de metformina en comprimidos, la C_{max} se alcanza en, aproximadamente, 2,5 horas (T_{max}). La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de metformina de 500 mg u 850 mg de Clorhidrato de metformina es de, aproximadamente, el 50-60% en sujetos sanos.

Después de administrar una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30%.

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

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

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

Distribución.

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

Biotransformación.

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

Eliminación.

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

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

Población pediátrica.

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

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

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD.

Canagliflozina.

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

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

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

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

Un estudio realizado en ratas jóvenes a las que se les administró canagliflozina desde el día 1 hasta el día 90 después del parto no mostró aumento de sensibilidad comparado con los efectos observados en ratas adultas. Sin embargo, se observó dilatación de la pelvis renal con un Nivel de Exposición sin Efectos Observados (NOEL) a exposiciones 2,4 veces y

0,6 veces la exposición clínica con dosis de 100 mg y 300 mg, respectivamente, y no revertió totalmente dentro del período de recuperación de aproximadamente un mes. Los hallazgos renales persistentes en ratas jóvenes pueden ser atribuidos con elevada probabilidad a la menor capacidad del riñón de la rata todavía en desarrollo para manejar el aumento del volumen de orina causado por canagliflozina, ya que la maduración funcional del riñón de la rata continúa hasta las 6 semanas de edad.

Canagliflozina no aumentó la incidencia de tumores en ratones macho y hembra en un estudio de 2 años de duración con dosis de 10, 30 y 100 mg/kg. La dosis más alta de 100 mg/kg equivale a casi 14 veces la dosis clínica de 300 mg sobre la base de la exposición AUC. Canagliflozina aumentó la incidencia de tumores testiculares de células de Leydig en ratas macho con todas las dosis estudiadas (10, 30 y 100 mg/kg); la dosis más baja de 10 mg/kg es aproximadamente 1,5 veces mayor que la dosis clínica de 300 mg sobre la base de la exposición AUC. La dosis más alta de canagliflozina (100 mg/kg) en ratas macho y hembra aumentaron la incidencia de feocromocitomas y tumores de los túbulos renales. Teniendo en cuenta la exposición AUC, el NOEL de 30 mg/kg/día para los feocromocitomas y los tumores de túbulos renales es aproximadamente 4,5 veces la exposición con la dosis clínica diaria de 300 mg. Teniendo en cuenta los estudios mecanísticos preclínicos y clínicos, los tumores de células de Leydig, los tumores de túbulos renales y los feocromocitomas se consideran específicos de las ratas. Los tumores de túbulos renales y los feocromocitomas inducidos por canagliflozina en ratas parecen estar causados por una malabsorción de hidratos de carbono como consecuencia de la actividad inhibitoria de canagliflozina en el SGLT-1 intestinal de la rata; los estudios clínicos mecanísticos no han demostrado una mala absorción de los hidratos de carbono en seres humanos con dosis de canagliflozina de hasta 2 veces la dosis clínica máxima recomendada. Los tumores de células de Leydig se asocian a un aumento de la hormona luteinizante (LH), que es un mecanismo conocido de formación de tumores de células de Leydig en las ratas. En un estudio clínico de 12 semanas de duración, no se observó un aumento de la LH sin estímulos en pacientes varones tratados con canagliflozina.

Metformina.

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

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

Canagliflozina/Metformina.

En un estudio sobre el desarrollo embrionario en ratas, metformina en monoterapia (300 mg/kg/día) produjo ausencia de osificación u osificación incompleta, mientras que canagliflozina en monoterapia (60 mg/kg/día) no tuvo efectos. Cuando se administró canagliflozina/metformina en dosis de 60/300 mg/kg/día (niveles de exposición 11 y 13

veces mayores que la exposición clínica para canagliflozina y metformina, respectivamente, con dosis de 300/2.000 mg), los efectos fueron más pronunciados que los de metformina en monoterapia.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.

Posología.

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

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

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

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

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

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

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

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

Cuando Vokanamet se usa como tratamiento complementario con insulina o un secretagogo de la insulina (p. ej., una sulfonilurea), se puede considerar una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver secciones "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Reacciones adversas").

Poblaciones especiales.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

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

Pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ o un aclaramiento de la creatinina (CrCl) de 60 ml/min a $< 90 \text{ ml/min}$, no es necesario un ajuste de dosis.

Vokanamet no se debe usar en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (TFGe $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ o CrCl $< 60 \text{ ml/min}$) debido al principio activo metformina (ver secciones "Contraindicaciones", "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacocinéticas").

Pacientes con insuficiencia hepática.

No se recomienda el uso de Vokanamet en pacientes con insuficiencia hepática debido al principio activo metformina (ver secciones "Contraindicaciones" y "Propiedades farmacocinéticas"). No se dispone de experiencia clínica con Vokanamet en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica.

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

Forma de administración.

Administración por vía oral.

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

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

CONTRAINDICACIONES.

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la Lista de excipientes;
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético;
- Insuficiencia renal moderada o grave (pacientes con TFGe < 60 ml/min/1,73 m² o CrCl < 60 ml/min), (ver secciones “Posología y modo de administración” y “Advertencias y precauciones especiales de empleo”);
- Trastornos agudos que puedan alterar la función renal como: deshidratación, infección grave, shock (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”);
- Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular como: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock;
- Insuficiencia hepática, intoxicación etílica aguda, alcoholismo (ver secciones “Posología y modo de administración” y “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO.

Generales.

Vokanamet no se ha estudiado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y por tanto no se recomienda su uso en estos pacientes.

Acidosis láctica.

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero grave (alta mortalidad si no se trata de inmediato) que se puede producir por acumulación de metformina. Los casos de acidosis láctica que se han notificado en pacientes tratados con metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa. La incidencia de acidosis láctica puede y se debe reducir evaluando también otros factores de riesgo asociados, como diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, excesivo consumo de alcohol, insuficiencia hepática y algunos trastornos asociados a hipoxia.

Diagnóstico.

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

Este signo puede ir seguido de disnea acidótica, dolor abdominal, hipotermia y coma. Los hallazgos de laboratorio diagnóstico son una disminución del pH de la sangre, concentraciones plasmáticas de lactato superiores a 5 mmol/l, y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato. Si se sospecha acidosis metabólica,

se debe suspender el tratamiento con este medicamento y hospitalizar al paciente de inmediato (ver sección "Sobredosificación").

Los médicos deben advertir a los pacientes del riesgo y de los síntomas de acidosis láctica.

Función renal.

Como la metformina se excreta a través del riñón, y la acumulación de metformina puede precipitar la acidosis láctica, se deben determinar la TFGe o el aclaramiento de creatinina antes de iniciar el tratamiento y periódicamente después de iniciarlo:

- Al menos una vez al año en pacientes con función renal normal.
- Al menos entre dos y cuatro veces al año en pacientes con TFGe (aclaramiento de creatinina) en el límite inferior de lo normal y en pacientes de edad avanzada.

La disminución de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomática. Se recomienda especial precaución en situaciones en las que se pueda alterar la función renal; por ejemplo, al iniciar un tratamiento con un antihipertensivo o diurético o cuando se inicia tratamiento con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

Administración de agentes de contraste yodados.

La administración intravascular de agentes de contraste yodados en estudios radiológicos puede producir insuficiencia renal. Esta insuficiencia puede producir acumulación de metformina que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Vokanamet se debe interrumpir antes de, o en el momento de realizar la prueba y no debe ser reanudado hasta pasadas 48 horas, y solo después de haber evaluado de nuevo la función renal y comprobada que es normal (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Cirugía.

Vokanamet contiene metformina, por lo que el tratamiento debe ser retirado 48 horas antes de cualquier intervención quirúrgica electiva con anestesia general, espinal o peridural. El tratamiento no se podrá reanudar hasta 48 horas después de la cirugía o reanudación de la alimentación oral y solo si se ha restablecido una función renal normal.

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

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

Se debe tener precaución en pacientes en los que una bajada en la presión sanguínea inducida por canagliflozina pueda suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con terapia anti-hipertensiva con antecedentes de hipotensión, pacientes con diuréticos o pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) (ver sección "Posología y modo de administración" y "Reacciones adversas").

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

Se debe indicar a los pacientes que informen si presentan síntomas de depleción del volumen. Canagliflozina no está recomendada para su uso en pacientes que reciben diuréticos del asa (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción") o con volumen deplecionado, por ejemplo, debido a enfermedad aguda (como enfermedad gastrointestinal).

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

Cetoacidosis diabética

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

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

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

El tratamiento se debe interrumpir en pacientes que son hospitalizados para una cirugía mayor o por enfermedad médica aguda grave. En ambos casos, el tratamiento con Vokanamet puede ser restablecido una vez que la enfermedad del paciente se haya estabilizado.

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

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

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

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

Hematocrito elevado.

Se observó aumento del hematocrito con el tratamiento de canagliflozina (ver sección "Reacciones adversas"); por tanto, se debe tener precaución en pacientes que ya tengan el hematocrito elevado.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

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

Infecciones micóticas genitales.

Debido a la inhibición del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) que se asocia a un aumento de la EUG, en ensayos clínicos con canagliflozina se notificaron casos de candidiasis vulvovaginal en mujeres y casos de balanitis o balanopostitis en varones (ver sección "Reacciones adversas"). Los pacientes varones y mujeres, con antecedentes de

infecciones micóticas genitales tuvieron una mayor probabilidad de contraer una infección. La balanitis o la balanopostitis afectaron principalmente a pacientes no circuncidados. Rara vez se refirió fimosis y en algunos casos se practicó una circuncisión. La mayoría de las infecciones micóticas genitales se trataron con antifúngicos tópicos, tanto por prescripción de un profesional sanitario como por automedicación mientras continuaba el tratamiento con Vokanamet.

Insuficiencia cardíaca.

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

Análisis de orina.

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

CANAGLIFLOZINA.

Interacciones farmacodinámicas.

Diuréticos.

Canagliflozina puede potenciar el efecto de los diuréticos y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

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

Insulina y secretagogos de la insulina.

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

Interacciones farmacocinéticas.

Efectos de otros medicamentos en canagliflozina.

Canagliflozina se metaboliza principalmente vía glucuronidación mediada por la UDP glucuronosil transferasa 1A9 (UGT1A9) y 2B4 (UGT2B4). Canagliflozina es transportada por la glucoproteína P (gp-P) y la Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama (BCRP).

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

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

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

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

Efectos de canagliflozina sobre otros medicamentos.

Digoxina.

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

Dabigatrán.

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

Simvastatina.

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

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

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

Fármacos/ Interferencias con análisis de laboratorio.

Ensayo 1,5-AG.

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

METFORMINA.

Combinaciones no recomendadas.

Alcohol.

Existe un mayor riesgo de acidosis láctica en la intoxicación etílica aguda (especialmente en el caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática) asociado a la metformina como principio activo de Vokanamet (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Se debe evitar el consumo de alcohol y de medicamentos que contengan alcohol.

Agentes de contraste yodados.

La administración intravascular de agentes de contraste yodados en estudios radiológicos puede causar insuficiencia renal, causando acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica. Por tanto, Vokanamet se debe interrumpir antes de, o en el momento de realizar la

prueba y no se debe reanudar hasta pasadas 48 horas, y solo después de haber evaluado de nuevo la función renal y comprobada que es normal (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Medicamentos catiónicos.

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

Combinaciones que requieren precauciones especiales de empleo.

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

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA.

Embarazo.

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

Datos limitados del uso de metformina en mujeres embarazadas indican que no hay un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales con metformina no indican efectos perjudiciales para el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto, o el desarrollo posnatal (ver sección “Datos preclínicos sobre seguridad”).

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

Lactancia.

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

Fertilidad.

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia de Vokanamet sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se debe alertar a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza Vokanamet en combinación con insulina o un secretatogo de la insulina, y sobre el riesgo elevado de reacciones adversas relacionadas con una depleción del volumen, como mareo postural (ver secciones "Posología y modo de administración", "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas").

REACCIONES ADVERSAS.

CANAGLIFLOZINA.

Resumen del perfil de seguridad.

La seguridad de canagliflozina fue evaluada en 10.285 pacientes con diabetes tipo 2, incluidos 5.151 pacientes tratados con canagliflozina en combinación con metformina. Se realizó además un estudio de fase 2, de 18 semanas de duración, doble ciego y controlado con placebo con la administración de dos dosis diarias (canagliflozina 50 mg o 150 mg como tratamiento complementario con metformina 500 mg) en 279 pacientes en los que 186 fueron tratados con canagliflozina como tratamiento complementario con metformina.

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

canagliflozina (estudios controlados con placebo y con control activo) para evaluar los eventos adversos notificados e identificar reacciones adversas (ver tabla 44) (ver secciones "Posología y modo de administración" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Tabla de reacciones adversas.

Las reacciones adversas indicadas en la tabla 4 se basan en el análisis conjunto de los cuatro estudios controlados con placebo de 26 semanas de duración (n=2.313) descritos anteriormente. Las reacciones adversas notificadas tras la experiencia poscomercialización a nivel mundial de canagliflozina también se incluyen en esta tabla. Las reacciones adversas incluidas se clasifican según la frecuencia y sistema de clasificación de órganos (SOC). La frecuencia de las reacciones adversas se define mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 4: Frecuencia de reacciones adversas (MedDRA) en estudios controlados con placebo^a y de la experiencia poscomercialización

Sistema de Clasificación de órganos	Reacción adversa
Frecuencia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Hipoglucemia en combinación con insulina o sulfonilurea
Poco frecuentes	Deshidratación*
Rara	Cetoacidosis diabética**
Trastornos del sistema nervioso	
Poco frecuentes	Mareo postural*, Síncope*
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Hipotensión*, Hipotensión ortostática*
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Estreñimiento, sed ^b , náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Exantema ^c , Urticaria
Frecuencia no conocida	Angioedema ^d
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Fractura ósea ^e
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Poliuria o Polaquiuria ^f , Infección del tracto urinario (pielonefritis y urosepsis han sido notificadas tras su comercialización)

Poco frecuentes	Falla renal (mayoritariamente en el caso de depleción de volumen)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Muy frecuentes	Candidiasis vulvovaginal ^{**} , ^b
Frecuentes	Balanitis o balanopostitis ^{**} , ^h
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Dislipidemia ⁱ , Aumento del hematocrito ^{**} , ^j
Poco frecuentes	Aumento de la creatinina en sangre ^{**} , ^k , Aumento de la urea en sangre ^{**} , ^l , Aumento del potasio en sangre ^{**} , ^m , Aumento del fosfato en sangre ⁿ

* Asociado a depleción de volumen; ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

** Ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

^a Los perfiles de seguridad obtenidos en estudios pivotaes individuales (incluidos estudios en pacientes con insuficiencia renal moderada, pacientes de edad más avanzada [de ≥ 55 a ≤ 80 años de edad], pacientes con un alto riesgo CV) fueron en general compatibles con las reacciones adversas que se indican en esta tabla.

^b La sed incluye los términos de sed, sequedad de boca y polidipsia.

^c El exantema incluye los términos de exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema prurítico, exantema pustular y exantema vesicular.

^d En base a la experiencia poscomercialización con canagliflozina.

^e La fractura ósea se notificó en un 0,7% y 0,6% para canagliflozina 100 mg y 300 mg respectivamente, en comparación con el 0,3% para placebo. Para información adicional ver más abajo la sección fractura de huesos.

^f La poliuria o polaquiuria incluye los términos de poliuria, polaquiuria, urgencia en la micción, nocturia y aumento de la producción de orina.

^g La candidiasis vulvovaginal incluye los términos de candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal, vulvovaginitis, infección vaginal, vulvitis e infección fúngica genital.

^h La balanitis o balanopostitis incluye los términos de balanitis, balanopostitis, balanitis por Candida e infección fúngica genital.

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

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

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

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

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

Reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen.

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

En el estudio cardiovascular específico, en el cual los pacientes eran generalmente de mayor edad con una tasa más alta de complicaciones de la diabetes, las incidencias de reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen fueron del 2,8% con canagliflozina 100 mg una vez al día, del 4,6% con canagliflozina 300 mg una vez al día, y del 1,9% con placebo.

Para evaluar los factores de riesgo asociados a estas reacciones adversas, se realizó un análisis conjunto mayor (n=9.439) de los pacientes de ocho estudios controlados de fase 3 incluyendo las dos dosis de canagliflozina. En este análisis conjunto, los pacientes que estaban recibiendo diuréticos del asa, los pacientes con una TFGe de 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², y los pacientes ≥ 75 años de edad tuvieron generalmente incidencias más elevadas de estas reacciones adversas. En los pacientes que estaban recibiendo diuréticos del asa, las incidencias fueron del 3,2% con canagliflozina 100 mg una vez al día y del 8,8% para canagliflozina 300 mg una vez al día en comparación con el 4,7% en el grupo control. En los pacientes con una TFGe basal de 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m² o un CrCl de 30 a < 60 ml/min, las incidencias fueron del 4,8% con canagliflozina 100 mg una vez al día y del 8,1% con canagliflozina 300 mg una vez al día, en comparación con el 2,6% en el grupo control. En pacientes ≥ 75 años de edad, las incidencias fueron del 4,9% con canagliflozina 100 mg una vez al día y del 8,7% con canagliflozina 300 mg una vez al día en comparación con el 2,6% en el grupo de control (ver secciones "Posología y modo de administración" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

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

Tratamiento hipoglucémico complementario con insulina o secretagogos de la insulina.

La frecuencia de hipoglucemia fue baja (aproximadamente del 4%) en los distintos grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo, cuando se utilizó en monoterapia o como tratamiento complementario a metformina. Cuando se añadió canagliflozina a la insulino terapia, se observó hipoglucemia en el 49,3%, 48,2% y 36,8% de los pacientes

tratados con canagliflozina 100 mg una vez al día, canagliflozina 300 mg una vez al día, y placebo, respectivamente, y se produjo hipoglucemia grave en el 1,8%, 2,7% y 2,5% de los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg una vez al día, canagliflozina 300 mg una vez al día, y placebo, respectivamente. Cuando se añadió canagliflozina al tratamiento con una sulfonilurea, se observó hipoglucemia en el 4,1%, 12,5% y 5,8% de los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg una vez al día, canagliflozina 300 mg una vez al día, y placebo, respectivamente (ver secciones "Posología y modo de administración" e "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Infecciones micóticas genitales.

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

Se notificó balanitis o balanopostitis candidiásica en el 4,2% y el 3,7% de los pacientes varones tratados con canagliflozina 100 mg una vez al día y canagliflozina 300 mg una vez al día, respectivamente, en comparación con el 0,6% en los pacientes varones tratados con placebo. Entre los pacientes varones que recibieron canagliflozina, el 0,9% presentaron más de una infección. En total, el 0,5% de los pacientes varones interrumpieron el tratamiento con canagliflozina debido a balanitis o balanopostitis candidiásica. Rara vez se refirió fimosis y en algunos casos se realizó una circuncisión (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Infecciones del tracto urinario.

Las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente con canagliflozina 100 mg y 300 mg una vez al día (5,9% frente a 4,3%, respectivamente) en comparación con el 4,0% con placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas sin que aumentara la frecuencia de reacciones adversas graves. Los pacientes respondieron a los tratamientos habituales mientras continuaron con el tratamiento con canagliflozina. La incidencia de infecciones recurrentes no aumentó con canagliflozina.

Fractura ósea.

En un estudio cardiovascular de 4.327 pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o alto riesgo de enfermedad cardiovascular, las tasas de incidencia de fractura ósea fueron del 1,6; 1,6 y 1,1 por 100 pacientes/año de exposición a canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente, con el desequilibrio de fractura ocurriendo inicialmente dentro de las primeras 26 semanas de terapia. En otros estudios de

diabetes tipo 2 con canagliflozina, que incluyeron, aproximadamente, 5.800 pacientes de población general con diabetes, no se observaron diferencias en el riesgo de fractura respecto al control. Después de 104 semanas de tratamiento, canagliflozina no afectó negativamente a la densidad mineral ósea.

Poblaciones especiales.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

En un análisis de ocho estudios controlados con placebo y con control activo, el perfil de seguridad de canagliflozina en pacientes de edad avanzada fue generalmente similar al de los pacientes más jóvenes. Los pacientes ≥ 75 años de edad tuvieron una incidencia mayor de reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen (como mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión) con incidencias del 4,9%, el 8,7% y el 2,6% con canagliflozina 100 mg una vez al día, canagliflozina 300 mg una vez al día y en el grupo control, respectivamente. Se notificaron disminuciones de la TFGe (-3,6% y -5,2%) con canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, en comparación con el grupo control (-3,0%) (Ver secciones "Posología y modo de administración" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Metformina.

En la tabla 5 se presentan las reacciones adversas según la clasificación de órganos y sistemas y la categoría de frecuencia declarada por los pacientes que recibieron metformina en monoterapia y que no se observaron en los pacientes que recibieron canagliflozina. Las categorías de frecuencia se basan en la información contenida en la Ficha Técnica de la metformina.

Tabla 5: Frecuencia de reacciones adversas causadas por la metformina e identificadas a partir de ensayos clínicos y datos posteriores a la comercialización.

<i>Sistema de clasificación de órganos Frecuencia</i>	<i>Reacción adversa</i>
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
Muy raros	Acidosis láctica, deficiencia de vitamina B ₁₂ ^a
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes	Alteración del gusto
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes	Síntomas gastrointestinales ^b
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Muy raros	Eritema, prurito, urticaria
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Muy poco frecuentes	Anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis

^a El tratamiento de larga duración con metformina se ha asociado a una menor absorción de vitamina B₁₂, lo que muy rara vez puede producir una deficiencia clínicamente significativa de vitamina B₁₂ (por ejemplo, anemia megaloblástica).

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación

SOBREDOSIFICACIÓN.

Canagliflozina.

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

Metformina.

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

Tratamiento.

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

En caso de sobredosis concurrir al centro asistencial más próximo o comunicarse con el Centro de Toxicología de:

-HOSPITAL RICARDO GUTIÉRREZ- Tel:(011) 4962-6666 o 4962-2247

- HOSPITAL POSADAS- Tel: (011) 4658-7777 o 4654-6648.

PRESENTACIÓN.

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

Tamaños de envases:

1 x 20 comprimidos recubiertos.

1 x 60 comprimidos recubiertos.

ALMACENAMIENTO.

No conservar a temperatura superior a 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica.

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, (1428) Buenos Aires

ARGENTINA

Fecha de última revisión:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

*firma
Digital*

anmat

Janssen Cilag Farmacéutica Sociedad

Anónima

CUIT 30598129246

Asuntos Regulatorios

Pag. 35 de 35

PROYECTO DE ETIQUETA

VOKANAMET

Canagliflozina/ Hidrocloruro de metformina 50 mg/850 mg

Comprimidos recubiertos con película

Industria estadounidense

Venta bajo receta

Composición:

Cada comprimido recubierto con película de 50 mg/850 mg contiene:

Canagliflozina/ Hidrocloruro de metformina 50 mg/850 mg (equivalente a

Canagliflozina hemihidrato 51,00 mg; Clorhidrato de metformina 850,00 mg).

Excipientes: c.s

Condiciones de Almacenamiento

No conservar a temperatura superior a 30° C.

Vencimiento:

Lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica.

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos

ARGENTINA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

*firma
Digital*

Con licencia de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation


anmat

Janssen Cilag Farmacéutica Sociedad

Anónima

CUIT 30598129246

Asuntos Regulatorios

NOTA: Mismo texto para la presentación de envase conteniendo 20 y 60 comprimidos.

PROYECTO DE ETIQUETA

VOKANAMET

Canagliflozina/ Hidrocloruro de metformina 150 mg/850 mg

Comprimidos recubiertos con película

Industria estadounidense

Venta bajo receta

Composición

Cada comprimido recubierto con película de **150 mg/850 mg** contiene:

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

Excipientes: c.s.

Condiciones de Almacenamiento

No conservar a temperatura superior a 30° C.

Vencimiento:

Lote

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica.

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires

ARGENTINA

Con licencia de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

firma Digital

NOTA: Mismo texto para la presentación de envase conteniendo 20 y 60 comprimidos.

anmat

Janssen Cilag Farmacéutica Sociedad

Anónima

CUIT 30598129246

Asuntos Regulatorios

PROYECTO DE ETIQUETA

VOKANAMET

Canagliflozina/ Hidrocloruro de metformina 50 mg/1000 mg

Comprimidos recubiertos con película

Industria estadounidense

Venta bajo receta

Composición

Cada comprimido recubierto con película de **50 mg/1000 mg** contiene:

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

Excipientes: c.s.

Condiciones de Almacenamiento

No conservar a temperatura superior a 30° C.

Vencimiento:

Lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica.

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires

ARGENTINA

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Con licencia de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation



firma Digital

Nota: Mismo texto para la presentación de envase conteniendo 20 y 60 comprimidos.

Janssen Cilag Farmacéutica Sociedad

Anónima

CUIT 30598129246

Asuntos Regulatorios

PROYECTO DE ETIQUETA

VOKANAMET

Canagliflozina/ Hidrocloruro de metformina 150 mg/1000 mg

Comprimidos recubiertos con película

Industria estadounidense

Venta bajo receta

Composición

Cada comprimido recubierto con película de **150 mg/1000 mg** contiene:

Canagliflozina/ Hidrocloruro de metformina **150 mg/1000 mg** (equivalente a Canagliflozina hemihidrato 153,00 mg; Clorhidrato de metformina 1000,00 mg).

Excipientes: c.s.

Condiciones de Almacenamiento

No conservar a temperatura superior a 30° C.

Vencimiento:

Lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica.

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires

ARGENTINA

Con licencia de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

firma
Digital



NOTA: Mismo texto para la presentación de envase conteniendo 20 y 60 comprimidos

Janssen Cilag Farmacéutica Sociedad
Anónima
CUIT 30598129246
Asuntos Regulatorios

PROYECTO DE RÓTULO

VOKANAMET

Canagliflozina/ Hidrocloruro de metformina 50 mg/850 mg

Comprimidos recubiertos con película

Industria estadounidense

Venta bajo receta

Administración por vía oral

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto con película de **50 mg/850 mg** contiene:

Canagliflozina/ Hidrocloruro de metformina 50 mg/850 mg (equivalente a

Canagliflozina hemihidrato 51,00 mg; Clorhidrato de metformina 850,00 mg).

Núcleo de los comprimidos: Celulosa microcristalina 268,93 mg; Celulosa microcristalina, baja densidad a granel 31,63 mg; Hipromelosa 2910, 15 mPa.s 17,75 mg; croscarmelosa sódica 38,07 mg; estearato de magnesio 7,62 mg.

Cubierta pelicular: Macrogol 3350/PEG 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 (E172) 0,062 mg; óxido de hierro negro (E172) 0,022 mg.

Presentación: envase conteniendo 20 comprimidos.*

Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional: ver prospecto adjunto.

Condiciones de Almacenamiento

No conservar a temperatura superior a 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica.

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

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

Con licencia de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
® Marca Registrada

Vencimiento:

Lote:

***NOTA:** Mismo texto para la presentación de envase conteniendo 20 y 60 comprimidos.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Janssen Cilag Farmacéutica Sociedad
Anónima
CUIT 30598129246
Asuntos Regulatorios

2

PROYECTO DE RÓTULO

VOKANAMET

Canagliflozina/ Hidrocloruro de metformina 150 mg/850 mg

Comprimidos recubiertos con película

Industria estadounidense

Venta bajo receta

Administración por vía oral

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto con película de **150 mg/850 mg** contiene:

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

Núcleo de los comprimidos: Celulosa microcristalina 302,5 mg; Celulosa microcristalina, baja densidad a granel 35,50 mg; Hipromelosa 2910, 15 mPa.s 27,75 mg; croscarmelosa sódica 42,71 mg, estearato de magnesio 8,54 mg.

Cubierta pelicular: Macrogol 3350/PEG 3350 10,039 mg; alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado) 19,880 mg; talco 7,356 mg; dióxido de titanio 11,878 mg; óxido de hierro amarillo (E172) 0,547 mg.

Presentación: envase conteniendo 20 comprimidos.*

Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional: ver prospecto adjunto.

Condiciones de Almacenamiento

No conservar a temperatura superior a 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica.

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

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

Con licencia de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
® Marca Registrada

Vencimiento:

Lote:

*NOTA: Mismo texto para la presentación de envase conteniendo 20 y 60 comprimidos.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Janssen Cilag Farmacéutica Sociedad
Anónima
CUIT 30598129246
Asuntos Regulatorios

PROYECTO DE RÓTULO

VOKANAMET

Canagliflozina/ Hidrocloruro de metformina 50 mg/1000 mg

Comprimidos recubiertos con película

Industria estadounidense

Venta bajo receta

Administración por vía oral

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto con película de **50 mg/1000 mg** contiene:

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

Núcleo de los comprimidos: Celulosa microcristalina 313,86 mg; Celulosa microcristalina, baja densidad a granel 36,88 mg; Hipromelosa 2910, 15 mPa.s 20,00 mg; croscarmelosa sódica 44,38 mg, estearato de magnesio 8,88 mg.

Cubierta pelicular: Macrogol 3350/PEG 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 (E172) 0,232 mg; óxido de hierro amarillo (E172) 1,652 mg.

Presentación: envase conteniendo 20 comprimidos.*

Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional: ver prospecto adjunto.

Condiciones de Almacenamiento

No conservar a temperatura superior a 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Georgina Rodríguez, Farmacéutica y Bioquímica.

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

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

Con licencia de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
® Marca Registrada

Vencimiento:

Lote:

***NOTA:** Mismo texto para la presentación de envase conteniendo 20 y 60 comprimidos.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat

Janssen Cilag Farmacéutica Sociedad
Anónima
CUIT 30598129246
Asuntos Regulatorios

2

PROYECTO DE RÓTULO

VOKANAMET

Canagliflozina/ Hidrocloruro de metformina 150 mg/1000 mg

Comprimidos recubiertos con película

Industria estadounidense

Venta bajo receta

Administración por vía oral

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto con película de **150 mg/1000 mg** contiene:

Canagliflozina/ Hidrocloruro de metformina **150 mg/1000 mg** (equivalente a Canagliflozina hemihidrato 153,00 mg ; Clorhidrato de metformina 1000,00 mg).

Núcleo de los comprimidos: Celulosa microcristalina 347,43 mg; Celulosa microcristalina, baja densidad a granel 40,75 mg; Hipromelosa 2910, 15 mPa.s 30,00 mg; croscarmelosa sódica 49,02 mg, estearato de magnesio 9,80 mg.

Cubierta pelicular: Macrogol 3350/PEG 3350 11,524 mg; alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado) 22,820 mg; talco 8,443 mg; dióxido de titanio 13,179 mg; óxido de hierro rojo (E172) 0,799 mg; óxido de hierro negro (E172) 0,285 mg.

Presentación: envase conteniendo 20 comprimidos.*

Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional: ver prospecto adjunto.

Condiciones de Almacenamiento

No conservar a temperatura superior a 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica.

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

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

Con licencia de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
® Marca Registrada

Vencimiento:

Lote:

***NOTA:** Mismo texto para la presentación de envase conteniendo 20 y 60 comprimidos.



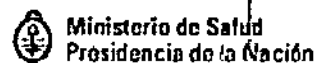
CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

*firma
Digital*



Janssen Cilag Farmacéutica Sociedad
Anónima
CUIT 30598129246
Asuntos Regulatorios

2



9 de agosto de 2016

DISPOSICIÓN N° 8942

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58057

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000038-16-5

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg - CANAGLIFLOZINA 50 mg COMO CANAGLIFLOZINA HEMIHIDRATO 51 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	641268
METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - CANAGLIFLOZINA 150 mg COMO CANAGLIFLOZINA HEMIHIDRATO 153 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	641284
METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg - CANAGLIFLOZINA 150 mg COMO CANAGLIFLOZINA HEMIHIDRATO 153 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	641271
METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - CANAGLIFLOZINA 50 mg COMO CANAGLIFLOZINA HEMIHIDRATO 51 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	641297

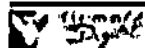
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Caballito 2402

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869





SORANNA SANTIAGO Matias
Horacio
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 09 DE AGOSTO DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 8942
CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58057

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7034

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: VOKANAMET

Nombre Genérico (IFA/s): METFORMINA CLORHIDRATO - CANAGLIFLOZINA

Concentración: 850 mg - 50 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg - CANAGLIFLOZINA 50 mg COMO
CANAGLIFLOZINA HEMIHDRATO 51 mg

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1460
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Excipiente (s)

CROSCARMELOSA SODICA 38,07 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 7,62 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 268,93 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA DE BAJA DENSIDAD 31,63 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 15 17,75 mg NÚCLEO 1
MACROGOL 3350 8,945 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO 17,712 mg CUBIERTA 1
TALCO 6,553 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 10,986 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI=77491) 0,062 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO NEGRO (CI N°77499) 0,022 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BOTELLA PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: TAMAÑOS DE ENVASES:

FRASCO X 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

FRASCO X 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por envase secundario: TAMAÑOS DE ENVASES:

1 FRASCO X 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

1 FRASCO X 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

180 (3 FRASCOS X 60) COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 20, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 0° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONDICIONES DE CONSERVACION EN RÓTULO Y PROSPECTO: NO CONSERVAR A TEMPERATURA SUPERIOR A 30° C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4346-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BD16

Acción terapéutica: DROGAS USADAS EN DIABETES,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Vokanamet está indicado en adultos de 18 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico; en pacientes que no logren un control suficiente con las dosis máximas toleradas de metformina en monoterapia. En pacientes que a pesar de recibir las dosis máximas toleradas de metformina junto con otros medicamentos antihiper glucémicos incluyendo la insulina, no logren un control glucémico adecuado. En pacientes ya tratados con la combinación de canagliflozina y metformina en comprimidos distintos.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN ORTHO LLC	STATE ROAD 933, KM 0.1; MAMEY WARD; GURABO	PUERTO RICO	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG SPA	VIA C. JANSSEN, BORGO SAN MICHELE	LATINA	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.	RUTA 6 KM 63.5; FATIMA PILAR	FATIMA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4346-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

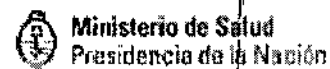
Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





JANSSEN CILAG SPA	VIA C. JANSSEN, BORGO SAN MICHELE	LATINA	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)
-------------------	-----------------------------------	--------	-----------------------------

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.	3143/15	RUTA 8, KM 63.5, FATIMA	PILAR - PROVINCIA DE BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de origen de elaboración: Estados Unidos (Estados Unidos de América)

País de procedencia del producto: Estados Unidos (Estados Unidos de América) - Italia (República Italiana) - Bélgica (Reino de Bélgica)

Nombre comercial: VOKANAMET

Nombre Genérico (IFA/s): METFORMINA CLORHIDRATO - CANAGLIFLOZINA

Concentración: 850 mg - 150 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg - CANAGLIFLOZINA 150 mg COMO CANAGLIFLOZINA HEMIHDRATO 153 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 302,5 mg NÚCLEO 1
 CELULOSA MICROCRISTALINA DE BAJA DENSIDAD 35,5 mg NÚCLEO 1
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 15 27,75 mg NÚCLEO 1
 CROSCARMELOSA SODICA 42,71 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 8,54 mg NÚCLEO 1
 MACROGOL 3350 10,039 mg CUBIERTA 1
 ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO 19,88 mg CUBIERTA 1
 TALCO 7,356 mg CUBIERTA 1
 DIOXIDO DE TITANIO 11,878 mg CUBIERTA 1
 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,547 mg CUBIERTA 1

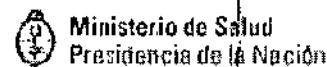
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central
 Av. de Mayo 859
 (C1084AAD), CABA



Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BOTELLA PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: TAMAÑOS DE ENVASES:

FRASCO X 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

FRASCO X 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por envase secundario: TAMAÑOS DE ENVASES:

1 FRASCO X 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

1 FRASCO X 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 20, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 0° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONDICIONES DE CONSERVACION EN RÓTULO Y PROSPECTO: NO CONSERVAR A TEMPERATURA SUPERIOR A 30° C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BD16

Acción terapéutica: DROGAS USADAS EN DIABETES,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Vokanamet está indicado en adultos de 18 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico: en pacientes que no logren un control suficiente con las dosis máximas toleradas de metformina en monoterapia. En pacientes que a pesar de recibir las dosis máximas toleradas de metformina junto con otros medicamentos antihiper glucémicos incluyendo la insulina, no logren un control

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2151
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo, 869
(C1084AAD), CABA





glucémico adecuado. En pacientes ya tratados con la combinación de canagliflozina y metformina en comprimidos distintos.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN ORTHO LLC	STATE ROAD 933, KM 0.1; MAMEY WARD; GURABO	PUERTO RICO	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG SPA	VIA C. JANSSEN, BORGIO SAN MICHELE	LATINA	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.	RUTA 8 KM 63.5; FATIMA PILAR	FATIMA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
JANSSEN CILAG SPA	VIA C. JANSSEN, BORGIO SAN MICHELE	LATINA	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.	3143/15	RUTA 8, KM 63.5, FATIMA	PILAR - PROVINCIA DE BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de origen de elaboración: Estados Unidos (Estados Unidos de América)

Tel. (+54-11) 4340-0800 • <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

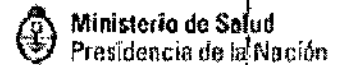
Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AA0), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 669
(C1081AAD), CABA





País de procedencia del producto: Estados Unidos (Estados Unidos de América) - Italia (República Italiana) - Bélgica (Reino de Bélgica)

Nombre comercial: VOKANAMET

Nombre Genérico (IFA/s): METFORMINA CLORHIDRATO - CANAGLIFLOZINA

Concentración: 1000 mg - 150 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - CANAGLIFLOZINA 150 mg COMO
CANAGLIFLOZINA HEMIHDRATO 153 mg

Excipiente (s)

CROSCARMELOSA SODICA 49,02 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 9,8 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 347,43 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA DE BAJA DENSIDAD 40,75 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 15 30 mg NÚCLEO 1
MACROGOL 3350 11,524 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO 22,82 mg CUBIERTA 1
TALCO 8,443 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 13,179 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI=77491) 0,799 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO NEGRO (CI N°77499) 0,285 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BOTELLA PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: TAMAÑOS DE ENVASES:

FRASCO X 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

FRASCO X 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por envase secundario: TAMAÑOS DE ENVASES:

1 FRASCO X 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Tel. (+54-11) 4346-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





1 FRASCO X 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 20, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 0° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONDICIONES DE CONSERVACION EN RÓTULO Y PROSPECTO: NO CONSERVAR A TEMPERATURA SUPERIOR A 30° C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BD16

Acción terapéutica: DROGAS USADAS EN DIABETES,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Vokanamet está indicado en adultos de 18 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico: en pacientes que no logren un control suficiente con las dosis máximas toleradas de metformina en monoterapia. En pacientes que a pesar de recibir las dosis máximas toleradas de metformina junto con otros medicamentos antihiper glucémicos incluyendo la insulina, no logren un control glucémico adecuado. En pacientes ya tratados con la combinación de canagliflozina y metformina en comprimidos distintos.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSEN ORTHO LLC	STATE ROAD 933, KM 0.1; MAMEY WARD; GURABO	PUERTO RICO	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 889
(C1084AAD), CABA



b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG SPA	VIA C. JANSSEN, BORGO SAN MICHELE	LATINA	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.	RUTA 8 KM 63.5; FATIMA PILAR	FATIMA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
JANSSEN CILAG SPA	VIA C. JANSSEN, BORGO SAN MICHELE	LATINA	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.	3143/15	RUTA 8, KM 63.5, FATIMA	PILAR - PROVINCIA DE BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de origen de elaboración: Estados Unidos (Estados Unidos de América)

País de procedencia del producto: Estados Unidos (Estados Unidos de América) - Italia (República Italiana) - Bélgica (Reino de Bélgica)

Nombre comercial: VOKANAMET

Nombre Genérico (IFA/s): METFORMINA CLORHIDRATO - CANAGLIFLOZINA

Concentración: 1000 mg - 50 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1081AAD), CABA

METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - CANAGLIFLOZINA 50 mg COMO
CANAGLIFLOZINA HEMIHDRATO 51 mg

Excipiente (s)

CROSCARMELOSA SODICA 44,38 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 8,88 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 313,86 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA DE BAJA DENSIDAD 36,88 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 15 20 mg NÚCLEO 1
MACROGOL 3350 10,429 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO 20,652 mg CUBIERTA 1
TALCO 7,641 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 11,023 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI=77491) 0,232 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 1,652 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BOTELLA PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: TAMAÑOS DE ENVASES:

FRASCO X 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

FRASCO X 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por envase secundario: TAMAÑOS DE ENVASES:

1 FRASCO X 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

1 FRASCO X 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 20, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 0° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONDICIONES DE CONSERVACION EN RÓTULO Y PROSPECTO: NO CONSERVAR A TEMPERATURA SUPERIOR A 30° C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BD16

Acción terapéutica: DROGAS USADAS EN DIABETES,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Vokanamet está indicado en adultos de 18 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico: en pacientes que no logren un control suficiente con las dosis máximas toleradas de metformina en monoterapia. En pacientes que a pesar de recibir las dosis máximas toleradas de metformina junto con otros medicamentos antihiper glucémicos incluyendo la insulina, no logren un control glucémico adecuado. En pacientes ya tratados con la combinación de canagliflozina y metformina en comprimidos distintos.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN ORTHO LLC	STATE ROAD 933, KM 0.1; MAMEY WARD; GURABO	PUERTO RICO	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG SPA	VIA C. JANSSEN, BORGO SAN MICHELE	LATINA	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.	RUTA 8 KM 63.5; FATIMA PILAR	FATIMA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

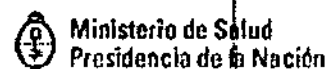
Tel (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAG), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



JANSSEN CILAG SPA	VIA C. JANSSEN, BORGO SAN MICHELE	LATINA	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)
-------------------	-----------------------------------	--------	-----------------------------

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.	3143/15	RUTA 8, KM 63.5, FATIMA	PILAR - PROVINCIA DE BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de origen de elaboración: Estados Unidos (Estados Unidos de América)

País de procedencia del producto: Estados Unidos (Estados Unidos de América) - Italia (República Italiana) - Bélgica (Reino de Bélgica)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000038-16-5



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

