

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vokanamet 50 mg/850 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 50 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rosa, a forma di capsula, lunga 20 mm, a rilascio immediato e rivestita con film, contrassegnata con "CM" su un lato e "358" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vokanamet è indicato nei pazienti adulti a partire da 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta ed all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico:

- nei pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina in monoterapia
- nei pazienti con la loro dose massima tollerata di metformina con altri medicinali ipoglicemizzanti, incluso l'insulina, quando questi non forniscono un adeguato controllo glicemico (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse terapie aggiuntive)
- nei pazienti già trattati in precedenza con l'associazione canagliflozin e metformina in compresse separate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose della terapia ipoglicemizzante con Vokanamet deve essere individuata sulla base del regime di trattamento attuale del paziente, dell'efficacia e della tollerabilità usando la dose giornaliera raccomandata di 100 mg o 300 mg di canagliflozin e senza superare la dose massima giornaliera raccomandata di metformina per via orale.

Per i pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina

Per i pazienti non adeguatamente controllati con metformina, la dose iniziale raccomandata di Vokanamet deve fornire canagliflozin alla dose di 50 mg due volte al giorno più la dose di metformina già assunta o la dose più vicina a quella terapeuticamente appropriata. Per i pazienti che tollerano una dose di Vokanamet contenente 50 mg di canagliflozin che necessitano di un più stretto controllo glicemico, la dose può essere aumentata a Vokanamet contenente 150 mg di canagliflozin due volte al giorno (vedere di seguito e paragrafo 4.4).

Per i pazienti che passano dalle compresse separate di canagliflozin e metformina

Per i pazienti che passano dalle compresse separate di canagliflozin e metformina, Vokanamet deve essere iniziato alla stessa dose giornaliera totale di canagliflozin e metformina già assunti in precedenza o alla dose di metformina più vicina alla dose terapeuticamente appropriata.

L'aumento graduale della dose con canagliflozin (aggiunta alla dose ottimale di metformina) deve essere presa in considerazione prima che il paziente passi a Vokanamet.

Nei pazienti che tollerano Vokanamet contenente 50 mg di canagliflozin e che necessitano un più stretto controllo glicemico, si può considerare l'aumento della dose a Vokanamet contenente 150 mg di canagliflozin.

Deve essere prestata attenzione quando si aumenta la dose di Vokanamet contenente da 50 mg a 150 mg di canagliflozin nei pazienti di età ≥ 75 anni, nei pazienti con nota patologia cardiovascolare o negli altri pazienti per i quali la diuresi iniziale indotta da canagliflozin rappresenta un rischio (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con evidenza di deplezione di volume intravascolare si raccomanda di correggere questa condizione prima di iniziare Vokanamet (vedere paragrafo 4.4).

Quando Vokanamet è impiegato come terapia aggiuntiva ad insulina o ad un secretagogo dell'insulina (ad es. sulfonilurea), si può considerare una dose inferiore di insulina o del secretagogo per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Siccome la metformina viene eliminata in parte dai reni ed i pazienti anziani hanno maggiore probabilità di avere una ridotta funzionalità renale, Vokanamet deve essere usato con cautela con l'aumentare dell'età. È necessaria una regolare valutazione della funzionalità renale come supporto alla prevenzione dell'acidosi lattica associata alla metformina, in particolare nei pazienti anziani. Si deve considerare il rischio di deplezione di volume associato a canagliflozin (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Pazienti con compromissione renale

Per i pazienti con una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) da 60 mL/min/1,73 m² a < 90 mL/min/1,73 m² o clearance della creatinina (CrCl) da 60 mL/min a < 90 mL/min, non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Vokanamet non deve essere impiegato nei pazienti con compromissione renale moderata o grave (eGFR < 60 mL/min/1,73 m² o CrCl < 60 mL/min) a causa del principio attivo metformina (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Vokanamet non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica a causa della presenza del principio attivo metformina (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Non vi è esperienza clinica con Vokanamet nei pazienti con compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Vokanamet nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale

Vokanamet deve essere assunto per via orale due volte al giorno con un pasto per ridurre gli effetti indesiderati gastrointestinali associati alla metformina. Le compresse devono essere deglutate intere.

Se viene dimenticata una dose, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda a meno che non sia quasi l'ora di prendere la dose successiva, in questo caso il paziente deve saltare la dose dimenticata e prendere la dose successiva del medicinale come regolarmente programmato.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Chetoacidosi diabetica, precoma diabetico;
- Compromissione renale moderata e grave (pazienti con eGFR < 60 mL/min/1.73 m² o CrCl < 60 mL/min), (vedere paragrafi 4.2 e 4.4);
- Condizioni acute con potenziale alterazione della funzionalità renale come: disidratazione, grave infezione, shock (vedere paragrafo 4.4);
- Patologia acuta o cronica che può causare ipossia tissutale come: insufficienza cardiaca o respiratoria, recente infarto del miocardio, shock;
- Compromissione epatica, intossicazione acuta da alcol, alcolismo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generale

Vokanamet non è stato studiato nei pazienti con diabete di tipo 1 e quindi non è raccomandato per l'uso in questi pazienti.

Acidosi lattica

L'acidosi lattica è una complicanza metabolica rara ma grave (elevata mortalità in assenza di trattamento tempestivo), che può insorgere a causa dell'accumulo di metformina. Casi di acidosi lattica segnalati in pazienti trattati con metformina si sono verificati principalmente nei pazienti diabetici con insufficienza renale importante. L'incidenza dell'acidosi lattica può e deve essere ridotta valutando anche altri fattori di rischio associati come controllo del diabete inadeguato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcol, compromissione epatica e qualsiasi condizione associata all'ipossia.

Diagnosi

Deve essere considerato il rischio di acidosi lattica nel caso di segni non specifici come crampi muscolari con disturbi digestivi come dolore addominale e grave astenia.

Questo può essere seguito da dispnea acidotica, dolore addominale, ipotermia e coma. I risultati di laboratorio di valore diagnostico sono pH ematico ridotto, livelli di lattato plasmatico superiori a 5 mmol/L ed un aumentato deficit anionico nel rapporto lattato/piruvato. Se si sospetta acidosi metabolica, deve essere sospeso il trattamento con il medicinale ed il paziente deve essere immediatamente ricoverato (vedere paragrafo 4.9).

I medici devono allertare i pazienti sul rischio e sui sintomi dell'acidosi lattica.

Funzionalità renale

Siccome la metformina è escreta dal rene, e l'accumulo di metformina può condurre ad acidosi lattica, l'eGFR o la *clearance* della creatinina devono essere determinati prima dell'inizio del trattamento e, successivamente, in maniera regolare:

- almeno una volta l'anno nei pazienti con funzionalità renale normale
- almeno da due a quattro volte l'anno nei pazienti con eGFR (*clearance della creatinina*) al limite inferiore alla norma e nei pazienti anziani.

La riduzione della funzionalità renale nei pazienti anziani è un fenomeno frequente ed asintomatico. Deve essere prestata particolare cautela quando la funzionalità renale può essere compromessa; ad esempio quando si inizia una terapia antiipertensiva o una terapia con diuretici e quando si inizia il trattamento con un medicinale anti-infiammatorio non steroideo (FANS).

Somministrazione di mezzi di contrasto iodati

La somministrazione endovenosa degli agenti di contrasto iodati nelle indagini radiologiche può condurre ad insufficienza renale. Questo può indurre accumulo di metformina che può aumentare il rischio di acidosi lattica. Vokanamet deve essere interrotto prima o nello stesso momento dell'esame, non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzionalità renale è stata rivalutata e risultata nella norma (vedere paragrafo 4.5).

Chirurgia

Poichè Vokanamet contiene metformina, la terapia deve essere interrotta 48 ore prima dell'intervento di chirurgia elettiva in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima delle 48 ore successive all'intervento o alla ripresa della nutrizione orale e solo se è stata stabilita una normale funzionalità renale.

Uso nei pazienti a rischio di reazioni avverse correlate a deplezione di volume

A causa del suo meccanismo d'azione, canagliflozin, aumentando l'escrezione urinaria di glucosio (UGE) induce una diuresi osmotica che può ridurre il volume intravascolare e diminuire la pressione arteriosa (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici controllati di canagliflozin, sono stati osservati aumenti delle reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica o ipotensione) più comunemente con la dose giornaliera di 300 mg di canagliflozin e si sono verificati più frequentemente nei primi tre mesi (vedere paragrafo 4.8).

Deve essere usata cautela nei pazienti per i quali un calo della pressione sanguigna indotto da canagliflozin potrebbe rappresentare un rischio, come pazienti con malattie cardiovascolari note, pazienti in terapia anti-ipertensiva con una storia di ipotensione, pazienti in terapia con diuretici o pazienti anziani (≥ 65 anni di età) (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

A causa della deplezione di volume, generalmente si osservano piccole diminuzioni medie dell'eGFR entro le prime 6 settimane dall'inizio del trattamento con canagliflozin. Nei pazienti sensibili a maggiori riduzioni del volume intravascolare, come descritto sopra, a volte si osservano diminuzioni di eGFR maggiori ($> 30\%$), che successivamente migliorano, ed è infrequente che richiedano interruzione del trattamento con canagliflozin (vedere paragrafo 4.8).

Si deve consigliare ai pazienti di riferire i sintomi della deplezione di volume. L'uso di canagliflozin non è raccomandato nei pazienti che ricevono diuretici dell'ansa (vedere paragrafo 4.5) o con deplezione di volume, ad esempio, per una malattia acuta (come patologie gastrointestinali).

Per i pazienti che ricevono Vokanamet, in caso di condizioni intercorrenti che possono portare a deplezione di volume (come le malattie gastrointestinali), è raccomandato un attento monitoraggio dello stato del volume (ad es. esame fisico, misurazioni della pressione arteriosa, test di laboratorio compresi i test di funzionalità renale), e degli elettroliti nel siero. L'interruzione temporanea del trattamento con Vokanamet può essere considerata per i pazienti che sviluppano deplezione di volume mentre sono in terapia con Vokanamet, fino a quando la condizione risulti ristabilita. In caso di interruzione, si deve considerare un monitoraggio più frequente della glicemia.

Chetoacidosi diabetica

Sono stati riportati rari casi di chetoacidosi diabetica (DKA), compresi casi potenzialmente pericolosi per la vita, in studi clinici e post-marketing in pazienti trattati con inibitori SGLT2, tra cui canagliflozin. In diversi casi, la condizione clinica si è presentata in maniera atipica, con valori di glucosio nel sangue solo moderatamente aumentati, inferiori a 14 mmol / l (250 mg / dl). Non è noto se la DKA ha più probabilità di verificarsi con dosi più elevate di canagliflozin.

Il rischio di chetoacidosi diabetica deve essere considerato in caso di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolori addominali, sete eccessiva, difficoltà di respirazione, confusione, stanchezza insolita o sonnolenza. I pazienti devono essere immediatamente valutati per chetoacidosi se si verificano questi sintomi, indipendentemente dal livello di glucosio nel sangue.

Nei pazienti in cui la DKA si sospetta o viene diagnosticata, il trattamento con Vokanamet deve essere interrotto immediatamente.

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che sono ricoverati in ospedale per interventi di chirurgia maggiore o gravi malattie acute. In entrambi i casi, il trattamento con Vokanamet può essere ripreso una volta che le condizioni del paziente si sono nuovamente stabilizzate.

Prima di iniziare il trattamento con Vokanamet devono essere considerati quei fattori nella storia del paziente che possono predisporre a chetoacidosi.

I pazienti che possono essere ad alto rischio di chetoacidosi sono pazienti con una bassa funzionalità della riserva delle cellule beta (ad esempio diabetici di tipo 2 con basso C-peptide o diabete autoimmune latente negli adulti (LADA), o pazienti con una storia di pancreatite), pazienti con condizioni che portano a una limitata assunzione di cibo o grave disidratazione, pazienti per i quali le dosi di insulina sono ridotte e pazienti con incremento del fabbisogno insulinico a causa di malattia acuta, intervento chirurgico o abuso di alcool. Gli inibitori SGLT2 devono essere usati con cautela in questi pazienti.

Non è raccomandato iniziare nuovamente il trattamento con gli inibitori SGLT2 in pazienti con precedente diagnosi di chetoacidosi diabetica mentre erano in trattamento con inibitori SGLT2, a meno che un altro chiaro fattore scatenante sia stato identificato e risolto.

La sicurezza e l'efficacia di canagliflozin nei pazienti con diabete di tipo 1 non sono state accertate e Vokanamet non deve essere utilizzato per il trattamento di pazienti affetti da diabete di tipo 1. Dati limitati provenienti da studi clinici suggeriscono che la DKA si verifica con frequenza "comune" quando i pazienti con diabete di tipo 1 vengono trattati con inibitori SGLT2.

Ematocrito elevato

Con il trattamento con canagliflozin è stato osservato un aumento dell'ematocrito (vedere paragrafo 4.8); pertanto, si raccomanda cautela nei pazienti con livelli di ematocrito già elevati.

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

I pazienti anziani possono presentare un rischio maggiore di deplezione di volume, hanno maggiore probabilità di essere in trattamento con diuretici e di avere una funzione renale compromessa. Nei pazienti di età ≥ 75 anni è stata riportata un'incidenza più elevata di reazioni avverse associate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione). Inoltre, in questi pazienti sono state riportate maggiori diminuzioni di eGFR (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Infezioni micotiche genitali

Coerentemente con il meccanismo di inibizione del co-trasportatore del sodio-glucosio 2 (SGLT2) e con l'aumentata escrezione urinaria di glucosio (UGE), sono stati riportati negli studi clinici con canagliflozin casi di candidosi vulvovaginale nelle donne e balaniti o balanopostiti negli uomini (vedere paragrafo 4.8). I pazienti di entrambi i sessi con una storia di infezioni micotiche genitali avevano maggiore probabilità di sviluppare un'infezione. Balaniti e balanopostiti si sono verificate soprattutto in pazienti non circumcisi. In rari casi è stata riportata fimosi e talvolta è stata praticata la circoncisione. La maggior parte delle infezioni micotiche genitali sono guarite con trattamenti antifungini topici, prescritti dal medico o di automedicazione, continuando la terapia con Vokanamet.

Insufficienza cardiaca

L'esperienza nella classe III New York Heart Association (NYHA) è limitata, e non c'è esperienza di studi clinici con canagliflozin nella classe IV NYHA.

Parametri urinari di laboratorio

Dato il meccanismo d'azione di canagliflozin, i pazienti che assumono Vokanamet risulteranno positivi al test per il glucosio nell'urina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione farmacocinetica con Vokanamet; tuttavia, tali studi sono stati condotti con i singoli principi attivi (canagliflozin e metformina). La co-somministrazione di canagliflozin (300 mg una volta al giorno) e metformina (2000 mg una volta al giorno) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di canagliflozin o metformina.

CANAGLIFLOZIN

Interazioni farmacodinamiche

Diuretici

L'effetto di canagliflozin può sommarsi all'effetto dei diuretici e aumentare il rischio di disidratazione e ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

Non è raccomandato l'uso di canagliflozin nei pazienti che assumono diuretici dell'ansa.

Insulina e secretagoghi dell'insulina

L'insulina ed i secretagoghi dell'insulina, come le sulfoniluree, possono causare ipoglicemia. Pertanto può essere necessario somministrare una dose inferiore di insulina o di secretogogo per ridurre il rischio di ipoglicemia quando si usano in associazione a Vokanamet (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su canagliflozin

Canagliflozin viene metabolizzato principalmente attraverso la coniugazione con glucuronide mediata dalla UDP glucuronosil-transferasi 1A9 (UGT1A9) e 2B4 (UGT2B4). Canagliflozin è trasportato dalla glicoproteina-P (P-gp) e dalla proteina della resistenza del cancro al seno (BCRP).

Gli induttori enzimatici (come l'erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*], rifampicina, barbiturici, fenitoina, carbamazepina, ritonavir, efavirenz) possono determinare una riduzione dell'esposizione a canagliflozin. In seguito alla somministrazione concomitante di canagliflozin e rifampicina (un induttore di vari trasportatori attivi ed enzimi che metabolizzano i farmaci), sono state osservate riduzioni del 51% e 28% rispettivamente dell'esposizione sistemica (area sottesa alla curva, AUC) e della concentrazione di picco (C_{max}) di canagliflozin. Questa riduzione di esposizione a canagliflozin può diminuirne l'efficacia.

Se un induttore combinato di questi enzimi UGT e proteine di trasporto deve essere somministrato insieme a canagliflozin, è appropriato monitorare il controllo glicemico per valutare la risposta a canagliflozin. Se un induttore di questi enzimi UGT deve essere co-somministrato a canagliflozin, deve essere considerato un aumento della dose a 150 mg di Vokanamet due volte al giorno se i pazienti tollerano al momento canagliflozin 50 mg due volte al giorno e richiedono un controllo glicemico addizionale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Colestiramina può potenzialmente ridurre l'esposizione a canagliflozin. La dose di canagliflozin deve avvenire almeno 1 ora prima o 4-6 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari per minimizzare la possibile interferenza con il loro assorbimento.

Studi di interazione suggeriscono che la farmacocinetica di canagliflozin non è alterata da metformina, idroclorotiazide, contraccettivi orale (etinilestradiolo e levonorgestrol), ciclosporina e/o probenecid.

Effetti di canagliflozin su altri medicinali

Digossina

La combinazione di canagliflozin 300 mg una volta al giorno per 7 giorni con una singola dose di 0,5 mg di digossina seguita da 0,25 mg/die per 6 giorni ha determinato un incremento del 20% dell'AUC e del 36% della C_{max} della digossina, probabilmente dovuti all'inibizione della P-gp. È stata osservata *in vitro* una inibizione della P-gp da parte di canagliflozin. I pazienti che assumono digossina o altri glicosidi cardiaci (ad es. digitossina) devono essere monitorati in modo appropriato.

Dabigatran

Non è stato studiato l'effetto della somministrazione concomitante di canagliflozin (un debole inibitore della P-gp) su dabigatran etexilato (un substrato della P-gp). Siccome le concentrazioni di dabigatran possono aumentare in presenza di canagliflozin, deve essere effettuato un monitoraggio (per segni di sanguinamento o anemia) quando dabigatran è associato a canagliflozin.

Simvastatina

La combinazione di canagliflozin 300 mg una volta al giorno per 6 giorni con una singola dose di 40 mg di simvastatina (substrato del CYP3A4) ha determinato un incremento del 12% dell'AUC e del 9% della C_{max} della simvastatina, e un incremento del 18% dell'AUC e del 26% della C_{max} della simvastatina acida. L'aumentata esposizione a simvastatina e simvastatina acida non è considerata clinicamente rilevante.

Non può essere esclusa l'inibizione di BCRP da parte di canagliflozin ad un livello intestinale e può quindi verificarsi l'aumento dell'esposizione per i medicinali trasportati da BCRP ad esempio alcune statine come rosuvastatina e alcuni medicinali anti cancro.

Negli studi di interazione, canagliflozin allo *steady-state* non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di metformina, contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrol), glibenclamide, paracetamolo, idroclorotiazide o warfarina.

Interferenza con farmaco/test di laboratorio

Saggio 1,5-AG

Gli aumenti nell'escrezione urinaria di glucosio con canagliflozin possono erroneamente abbassare i livelli di 1,5-anidroglicotolo (1,5-AG) e rendere le misurazioni di 1,5-AG inaffidabili per la valutazione del controllo glicemico. Pertanto, saggi di 1,5-AG non devono essere usati per la valutazione del controllo glicemico nei pazienti che assumono Vokanamet. Per ulteriori dettagli, può essere consigliabile contattare il produttore specifico dei saggi di 1,5-AG.

METFORMINA

Associazioni non raccomandate

Alcool

C'è un aumentato rischio di acidosi lattica nell'intossicazione acuta da alcool (particolarmente in caso di digiuno, malnutrizione o insufficienza epatica) a causa della presenza del principio attivo metformina di Vokanamet (vedere paragrafo 4.4). Deve essere evitato il consumo di alcool o di medicinali contenenti alcool.

Mezzi di contrasto iodati

La somministrazione endovenosa di mezzi di contrasto iodati nelle indagini radiologiche può portare ad insufficienza renale che comporta accumulo di metformina e rischio di acidosi lattica. Pertanto, Vokanamet deve essere interrotto prima o al momento dell'esame radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata normale (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali cationici

I medicinali cationici eliminati tramite secrezione tubulare renale (es. cimetidina) possono interagire con la metformina perché competono con gli stessi sistemi di trasporto tubulare renale. Uno studio condotto su sette volontari normali sani ha dimostrato che la cimetidina, somministrata alla dose di 400 mg due volte al giorno, aumentava l'AUC della metformina del 50% e il C_{max} dell'81%. Pertanto, devono essere considerati un attento monitoraggio del controllo glicemico, un aggiustamento della dose entro la posologia raccomandata e variazioni nel trattamento diabetico in caso di co-somministrazione di medicinali cationici eliminati tramite secrezione tubulare renale (vedere paragrafi 4.4 and 5.1).

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Glucocorticoidi (somministrati per via sistemica e locale), beta-2-agonisti e diuretici possiedono attività iperglicemizzante intrinseca. Il paziente ne deve essere informato e deve essere effettuato con maggiore frequenza il monitoraggio del glucosio ematico, particolarmente all'inizio del trattamento con tali medicinali. Se necessario, la dose dei medicinali ipoglicemizzanti deve essere aggiustata durante la terapia concomitante e al momento della sua interruzione.

A causa della loro possibilità di diminuire la funzionalità renale, i diuretici (soprattutto i diuretici dell'ansa) possono aumentare il rischio di acidosi lattica associata alla metformina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di canagliflozin da solo o Vokanamet nelle donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Un numero limitato di dati sull'uso di metformina nelle donne in gravidanza non indica un aumento di rischio di malformazioni congenite. Gli studi sugli animali con metformina non indicano effetti dannosi per la gravidanza, lo sviluppo embrionale o fetale, il parto o lo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Vokanamet non deve essere usato durante la gravidanza. Quando la gravidanza è accertata, il trattamento con Vokanamet deve essere interrotto.

Allattamento

Non sono stati condotti studi sugli animali in allattamento con le sostanze attive combinate di Vokanamet. Non è noto se canagliflozin e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di canagliflozin/metaboliti nel latte, nonché effetti farmacologicamente mediati nella progenie allattata e nei ratti giovani esposti a canagliflozin (vedere paragrafo 5.3). Metformina è escreta nel latte materno umano in piccole quantità. Il rischio per i neonati/bambini non può essere escluso. Vokanamet non deve essere usato durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

Non è stato studiato l'effetto di Vokanamet sulla fertilità nella specie umana. Non si sono osservati effetti di canagliflozin sulla fertilità negli studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vokanamet non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere avvisati del rischio di ipoglicemia quando Vokanamet è usato in terapia aggiuntiva con insulina o un secretagogo dell'insulina, e del rischio elevato di reazioni avverse correlate alla deplezione di volume intravascolare, come capogiri posturali (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

CANAGLIFLOZIN

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di canagliflozin è stata valutata in 10.285 pazienti con diabete di tipo 2, che comprendevano 5.151 pazienti trattati con canagliflozin in associazione a metformina. In aggiunta, è stato condotto uno studio clinico di fase 2, in doppio cieco di 18-settimane, controllato con placebo con una dose di due volte al giorno (canagliflozin 50 mg o 150 mg come terapia aggiuntiva con metformina 500 mg) in 279 pazienti nei quali 186 pazienti erano trattati con canagliflozin come terapia aggiuntiva con metformina.

La valutazione primaria di sicurezza e tollerabilità è stata condotta in un'analisi aggregata (n = 2.313) di quattro studi clinici della durata di 26 settimane controllati con placebo (in monoterapia e in terapia aggiuntiva con metformina, metformina e una sulfonilurea, metformina e pioglitazone). Le reazioni avverse riportate più comunemente durante il trattamento erano ipoglicemia quando associato ad insulina o una sulfonilurea, candidosi vulvovaginale, infezione del tratto urinario e poliuria o pollachiuria (cioè minzione frequente). In questi studi le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento in $\geq 0,5\%$ di tutti i pazienti trattati con canagliflozin sono state candidosi vulvovaginale (0,7% delle pazienti donne) e balanite o balanopostite (0,5% dei pazienti uomini). Altre analisi della sicurezza (compresi i dati a lungo termine) utilizzando i dati dell'intero programma di studi di canagliflozin (studi controllati con placebo e con farmaco attivo) sono state condotte per valutare le reazioni avverse riportate in modo da identificare le reazioni avverse (vedere tabella 1) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

L'elenco delle reazioni avverse nella Tabella 1 si basa sull'analisi di quattro studi condotti per 26 settimane controllati con placebo (n = 2.313) descritti sopra. Nella tabella sono anche riportate le reazioni avverse provenienti dall'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse elencate sotto sono classificate secondo la frequenza e la classificazione per organi e sistemi (SOC). Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Tabella delle reazioni avverse (MedDRA) provenienti dagli studi controllati con placebo^a e dall'esperienza post-marketing

Classificazione per organi e sistemi Frequenza	Reazione avversa
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
molto comune	Ipoglicemia in associazione a insulina o sulfonilurea
non comune	Disidratazione*
raro	Chetoacidosi diabetica**
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
non comune	Capogiri posturali*, Sincope*
<i>Patologie vascolari</i>	
non comune	Ipotensione*, Ipotensione ortostatica*
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
comune	Stipsi, Sete ^b , Nausea
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
non comune	Rash ^c , Orticaria
non nota	Angioedema ^d
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
non comune	Frattura ossea ^e
<i>Patologie renali e urinarie</i>	
comune	Poliuria o Pollachiuria ^f , Infezione del tratto urinario (pielonefrite e urosepsi sono stati riportati dall'esperienza post-marketing)
non comune	Insufficienza renale (principalmente in un quadro di ipovolemia)
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
molto comune	Candidosi vulvovaginale *** ^g

comune	Balanite o balanopostite ^{**} , ^h
Esami diagnostici	
comune	Dislipidemia ⁱ , Ematocrito aumentato ^{**} , ^j
non comune	Creatinina ematica aumentata ^{**} , ^k , Urea ematica aumentata ^{**} , ^l , Potassio ematico aumentato ^{**} , ^m , Fosfato ematico aumentato ⁿ

* Correlate alla deplezione di volume; vedere paragrafo 4.4.

** Vedere paragrafo 4.4.

^a I profili dei dati di sicurezza dei singoli studi registrativi (inclusi studi nei pazienti con insufficienza renale moderata; pazienti anziani [≥ 55 anni a ≤ 80 anni]; pazienti con aumentato rischio CV) erano generalmente in linea con le reazioni avverse identificate in questa tabella.

^b Sete include i termini sete, bocca secca e polidipsia.

^c Rash include i termini rash eritematoso, rash generalizzato, rash maculare, rash maculopapulare, rash papulare, rash pruriginoso, rash pustolare e rash vescicolare.

^d Sulla base dell'esperienza post-marketing con canagliflozin.

^e Frattura ossea è stata riportata in 0,7% e 0,6% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 0,3% per il placebo. Per ulteriori informazioni vedere la sezione seguente relativa alla frattura ossea.

^f Poliuria o Pollachiuria include i termini poliuria, pollachiuria, minzione imperiosa, nicturia, e diuresi aumentata.

^g Candidosi vulvovaginale include i termini candidosi vulvovaginale, infezione micotica vulvovaginale, vulvovaginite, infezione vaginale, vulvite e infezione genitale micotica.

^h Balanite o balanopostiti include i termini balanite, balanopostite, balanite da candida e infezione genitale fungina.

ⁱ Percentuale media aumenta dal basale per canagliflozin 100 mg e 300 mg *versus* placebo, rispettivamente, erano colesterolo totale 3,4% e 5,2% *versus* 0,9%; colesterolo HDL 9,4% e 10,3% *versus* 4,0%; colesterolo LDL 5,7% e 9,3% *versus* 1,3%; colesterolo non-HDL 2,2% e 4,4% *versus* 0,7%; trigliceridi 2,4% e 0,0% *versus* 7,6%.

^j Variazioni medie dal basale in ematocrito erano 2,4% e 2,5% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 0,0% per placebo.

^k Variazioni percentuali medie dal basale in creatinina erano 2,8% e 4,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 1,5 % per placebo.

^l Variazioni percentuali medie dal basale in azoto ureico nel sangue erano 17,1% e 18,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto al 2,7% per placebo.

^m Variazioni percentuali medie dal basale in potassio nel sangue erano 0,5% e 1,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 0,6% per placebo.

ⁿ Variazioni percentuali medie dal basale in fosfato nel sangue erano 3,6% e 5,1% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispetto a 1,5% per placebo.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse correlate alla deplezione di volume

Nell'analisi aggregata dei quattro studi clinici della durata di 26 settimane controllati con placebo, l'incidenza di tutte le reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione, disidratazione e sincope) era dell'1,2% per canagliflozin 100 mg, 1,3% per canagliflozin 300 mg e 1,1% per placebo. L'incidenza con canagliflozin nei due studi clinici con controllo attivo è stata simile ai farmaci di confronto.

Nello studio cardiovascolare specifico, in cui i pazienti erano generalmente più anziani e con una maggior frequenza di complicazioni del diabete, le incidenze delle reazioni avverse correlate alla deplezione di volume erano 2,8% con canagliflozin 100 mg, 4,6% con canagliflozin 300 mg, e 1,9% con placebo.

Per valutare i fattori di rischio di queste reazioni avverse è stata condotta un'analisi aggregata più ampia (N = 9.439) dei pazienti di otto studi clinici di fase 3 controllati, che includevano entrambe le dosi di canagliflozin. In questa analisi aggregata, i pazienti che assumevano diuretici dell'ansa, i pazienti con eGFR al basale da 30 mL/min/1,73 m² a < 60 mL/min/1,73 m², e i pazienti di età ≥ 75 anni hanno avuto generalmente incidenze maggiori di queste reazioni avverse. Per i pazienti che assumevano diuretici dell'ansa le incidenze erano 3,2% con canagliflozin 100 mg e 8,8% con canagliflozin 300 mg in confronto a 4,7% nel gruppo di controllo. Per i pazienti con eGFR al basale da 30 mL/min/1,73 m² a < 60 mL/min/1,73 m², le incidenze erano 4,8% con canagliflozin 100 mg e 8,1% con canagliflozin 300 mg in confronto a 2,6% nel gruppo di controllo. Nei pazienti di età ≥ 75 anni, le incidenze erano 4,9% con canagliflozin 100 mg e 8,7% con canagliflozin 300 mg in confronto a 2,6% nel gruppo di controllo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Nello studio cardiovascolare dedicato e nell'analisi aggregata più ampia, le interruzioni del trattamento dovute a reazioni avverse correlate alla deplezione di volume e le reazioni avverse gravi correlate alla deplezione di volume non erano aumentate con canagliflozin.

Ipoglicemia in terapia aggiuntiva con insulina o secretagoghi dell'insulina

La frequenza dell'ipoglicemia è stata bassa (circa 4%) in tutti i gruppi di trattamento, incluso il placebo, con canagliflozin in monoterapia o in aggiunta a metformina. Quando canagliflozin era associato alla terapia insulinica, l'ipoglicemia è stata osservata nel 49,3%, 48,2% e 36,8% dei pazienti trattati, rispettivamente, con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo; ipoglicemia grave si è verificata nell'1,8%, 2,7% e 2,5% dei pazienti trattati, rispettivamente, con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo. Quando canagliflozin era associato ad una sulfonilurea, l'ipoglicemia è stata osservata nel 4,1%, 12,5% e 5,8% dei pazienti trattati, rispettivamente, con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Infezioni micotiche genitali

Candidosi vulvovaginale (termine che comprende vulvovaginite e infezione micotica vulvovaginale) è stata riportata nel 10,4% e 11,4% delle pazienti trattate con canagliflozin 100 mg e canagliflozin 300 mg, rispettivamente, in confronto al 3,2% delle pazienti trattate con placebo. La maggior parte dei casi riportati di candidosi vulvovaginale sono comparsi durante i primi quattro mesi di trattamento con canagliflozin. Il 2,3% delle pazienti di sesso femminile che assumevano canagliflozin ha avuto più di una infezione. Complessivamente lo 0,7% di tutte le pazienti ha interrotto la somministrazione di canagliflozin a causa di candidosi vulvovaginale (vedere paragrafo 4.4).

Balanite o balanopostite da Candida sono state riportate nel 4,2% e 3,7% dei pazienti di sesso maschile trattati rispettivamente con canagliflozin 100 mg e canagliflozin 300 mg in confronto allo 0,6% nei pazienti trattati con placebo. Lo 0,9% dei pazienti maschi trattati con canagliflozin ha avuto più di una infezione. Complessivamente lo 0,5% dei pazienti di sesso maschile ha interrotto la somministrazione di canagliflozin a causa di balanite o balanopostite da Candida. In rare occasioni è stata riportata fimosi e talvolta è stata praticata la circoncisione (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni del tratto urinario

Sono state riportate più frequentemente infezioni del tratto urinario con canagliflozin 100 mg e 300 mg (5,9% versus 4,3%, rispettivamente) rispetto al 4,0% con placebo. La maggior parte delle infezioni era di grado da lieve a moderato, senza un aumento di reazioni avverse gravi. I soggetti hanno risposto ai trattamenti standard, continuando il trattamento con canagliflozin.

Frattura ossea

In uno studio cardiovascolare di 4.327 pazienti con noto o alto rischio di patologia cardiovascolare, le percentuali di incidenza di frattura ossea erano 1,6, 1,6 e 1,1 per 100 anni-paziente di esposizione a canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo, rispettivamente, con uno squilibrio iniziale delle fratture che si sono verificate entro le prime 26 settimane di terapia. In altri studi sul diabete di tipo 2 con canagliflozin, che hanno arruolato una popolazione diabetica in generale di circa 5.800 pazienti, non sono state osservate differenze nel rischio di fratture rispetto al controllo. Dopo 104 settimane di trattamento, canagliflozin non ha influenzato negativamente la densità minerale ossea.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

In una analisi aggregata di otto studi clinici controllati con placebo e controllati con attivo, il profilo di sicurezza nei pazienti anziani era generalmente consistente con quello nei pazienti più giovani. I pazienti di età ≥ 75 anni hanno avuto un'incidenza più elevata di reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (come capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione) con incidenze di 4,9%, 8,7% e 2,6% con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e nel gruppo di controllo, rispettivamente. Diminuzioni di eGFR (-3,6% e -5,2%) sono state riportate rispettivamente con canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispetto al gruppo di controllo (-3,0%) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Metformina

La Tabella 2 presenta le reazioni avverse riportate nei pazienti che hanno ricevuto metformina in monoterapia e che non sono state osservate nei pazienti che hanno ricevuto canagliflozin, classificate secondo la frequenza e la classificazione per sistemi e organi (SOC). Le frequenze si basano sulle informazioni disponibili dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della metformina.

Tabella 2: Frequenza delle reazioni avverse della metformina identificate dagli studi clinici e dai dati post-marketing

<i>Classificazione per sistemi e organi</i> Frequenza	Reazione avversa
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
molto raro	Acidosi lattica, Carenza di vitamina B ₁₂ ^a
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
comune	Disturbi del gusto
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
molto comune	Sintomi gastrointestinali ^b
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
molto raro	Eritema, prurito e orticaria
<i>Patologie epatobiliari</i>	
molto raro	Test della funzionalità epatica anomali, epatite

^a Il trattamento a lungo termine con metformina è stato associato con una diminuzione dell'assorbimento della vitamina B₁₂, che molto raramente può risultare in una deficienza di vitamina B₁₂ (ad es., anaemia megaloblastica).

^b Sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito si verificano molto frequentemente durante l'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente in molti casi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Canagliflozin

Sono generalmente ben tollerate le dosi singole di canagliflozin fino a 1.600 mg in soggetti sani, e canagliflozin 300 mg due volte al giorno per 12 settimane nei pazienti con diabete di tipo 2.

Metformina

Non è stata riscontrata ipoglicemia con dosi di metformina cloridrato fino a 85 g, sebbene in tali circostanze si sia manifestata acidosi lattica. Sovradosaggi elevati di metformina o fattori di rischio concomitanti possono portare ad acidosi lattica. L'acidosi lattica rappresenta un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. Il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina cloridrato è l'emodialisi.

Terapia

In caso di sovradosaggio con Vokanamet, è ragionevole impiegare le usuali misure di supporto, ad es. rimuovere il materiale ancora presente nel tratto gastrointestinale, instaurare monitoraggio clinico e, se necessario, istituire misure cliniche sulla base dello stato clinico del paziente. Il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina è l'emodialisi. Canagliflozin è stato eliminato solo in modo trascurabile durante una sessione di emodialisi di 4 ore. Canagliflozin non è eliminabile con dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, associazione di ipoglicemizzanti orali.
Codice ATC: A10BD16.

Meccanismo d'azione

Vokanamet associa due principi attivi ipoglicemizzanti con meccanismi d'azione differenti e complementari per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: canagliflozin, un inibitore del trasportatore SGLT2 e metformina cloridrato, appartenente alla classe delle biguanidi.

CANAGLIFLOZIN

Il trasportatore SGLT2, espresso nei tubuli prossimali del rene, è responsabile della maggior parte del riassorbimento del glucosio filtrato dal lume tubulare. I pazienti diabetici hanno mostrato di avere un elevato riassorbimento renale di glucosio, che può contribuire alla persistenza di concentrazioni elevate di glucosio ematico. Canagliflozin è un inibitore attivo per via orale del SGLT2. Inibendo il SGLT2, canagliflozin riduce il riassorbimento del glucosio filtrato e abbassa la soglia renale per il glucosio (RT_G), aumentandone così l'UGE e abbassando le elevate concentrazioni plasmatiche di glucosio nei pazienti con diabete di tipo 2 per mezzo di questo meccanismo insulino-indipendente. L'aumento dell'UGE con l'inibizione di SGLT2 si traduce anche in una diuresi osmotica, con un effetto diuretico che porta alla riduzione della pressione arteriosa sistolica; l'aumento di UGE determina una perdita di calorie e pertanto una riduzione del peso corporeo, come dimostrato negli studi su pazienti con diabete di tipo 2.

L'azione di canagliflozin di aumento dell'UGE mediante la riduzione diretta del glucosio plasmatico è indipendente dall'insulina. Negli studi clinici con canagliflozin è stato osservato il miglioramento nella valutazione del modello omeostatico della funzionalità delle cellule beta (HOMA beta-cell) e della risposta di secrezione insulinica delle cellule beta provocata da un pasto misto.

Negli studi di fase 3, la somministrazione di canagliflozin 300 mg prima del pasto ha determinato una riduzione delle variazioni della glicemia postprandiale maggiore di quella osservata con la dose di 100 mg. Questo effetto di canagliflozin alla dose di 300 mg può, in parte, essere dovuto all'inibizione locale di SGLT1 intestinale (un importante trasportatore intestinale del glucosio) correlata a concentrazioni elevate transitorie di canagliflozin nel lume intestinale prima dell'assorbimento del farmaco (canagliflozin è un inibitore del trasportatore SGLT1 a bassa potenza). Gli studi non hanno rilevato malassorbimento di glucosio con canagliflozin.

METFORMINA

La metformina è una biguanide con effetti ipoglicemizzanti, che riduce i livelli di glucosio plasmatici sia basali sia post-prandiali. Essa non stimola la secrezione di insulina e perciò non produce ipoglicemia.

La metformina cloridrato può agire tramite tre meccanismi:

- riduzione della produzione di glucosio epatico tramite inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi,
- nel muscolo, aumentando la sensibilità all'insulina, migliorando a livello periferico la captazione e l'utilizzazione del glucosio,
- ritardo dell'assorbimento intestinale di glucosio.

La metformina stimola la sintesi di glicogeno intracellulare agendo sulla glicogeno sintetasi. La metformina aumenta la capacità di trasporto dei trasportatori di membrana del glucosio GLUT-1 e GLUT-4.

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo lipidico. Ciò è stato osservato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati, di medio o lungo termine: la metformina riduce il colesterolo totale, il colesterolo LDL ed i livelli di trigliceridi.

Effetti farmacodinamici di canagliflozin

Dopo dosi orali singole e multiple di canagliflozin somministrate a pazienti con diabete di tipo 2 sono state osservate diminuzioni dose-dipendenti di RT_G e aumenti di UGE. Partendo da un valore iniziale di RT_G di circa 13 mmol/L, la soppressione massima della RT_G media delle 24 ore è stata osservata, con la dose di 300 mg/die, a circa 4 mmol/L a 5 mmol/L nei pazienti con diabete di tipo 2 negli studi di fase 1, suggerendo un basso rischio di ipoglicemia indotta dal trattamento. Nei soggetti con diabete di tipo 2 trattati con 100 o 300 mg di canagliflozin negli studi di fase 1, le riduzioni di RT_G hanno portato ad aumenti di UGE che andavano da 77 g/die a 119 g/die; l'UGE osservata si traduce in una perdita da 308 kcal/die a 476 kcal/die. Le riduzioni di RT_G e gli aumenti di UGE si sono mantenuti in un periodo di trattamento di 26 settimane nei pazienti con diabete di tipo 2. Sono stati osservati incrementi moderati (generalmente da < 400 mL a 500 mL) del volume giornaliero di urina che si sono attenuati nel corso di alcuni giorni di somministrazione. L'escrezione urinaria di acido urico è stata aumentata transitoriamente da canagliflozin (del 19% rispetto al basale il giorno 1, e poi attenuandosi al 6% il giorno 2, e all'1% il giorno 13). Ciò è stato accompagnato da una prolungata riduzione della concentrazione sierica di acido urico di circa il 20%.

Efficacia e sicurezza clinica

La co-somministrazione di canagliflozin e metformina è stata studiata in pazienti con diabete di tipo 2 inadeguatamente controllato con metformina da sola o in associazione ad altri ipoglicemizzanti.

Non ci sono studi clinici di efficacia condotti con Vokanamet; tuttavia, è stata dimostrata la bioequivalenza di Vokanamet a canagliflozin e metformina co-somministrati in compresse separate nei soggetti sani.

CANAGLIFLOZIN

Un totale di 10.285 pazienti con diabete di tipo 2 hanno partecipato a nove studi clinici di efficacia e sicurezza, in doppio cieco, controllati, condotti per valutare gli effetti di canagliflozin sul controllo glicemico, includendo 5.151 pazienti trattati con canagliflozin in associazione a metformina. La distribuzione razziale dei pazienti che hanno ricevuto canagliflozin era: 72% Bianchi, 16% Asiatici, 4% Neri e 8% altri gruppi. Il 16% dei pazienti era ispanico. Circa il 58% dei pazienti era di sesso maschile. I pazienti avevano un'età media complessiva di 59,6 anni (range 21-96 anni); 3.082 pazienti avevano età ≥ 65 anni e 510 pazienti ≥ 75 anni. Il 58% dei pazienti aveva un indice di massa corporea (BMI) ≥ 30 kg/m².

Studi controllati verso placebo

Canagliflozin è stato studiato in duplice terapia con metformina, duplice terapia con una sulfonilurea, triplice terapia con metformina ed una sulfonilurea, triplice terapia con metformina e pioglitazone, come terapia aggiuntiva con insulina e in monoterapia (tabella 3). In generale, canagliflozin ha fornito risultati di controllo glicemico clinicamente e statisticamente significativi (p < 0,001) rispetto a placebo, che includono emoglobina glicosilata (HbA_{1c}), la percentuale di pazienti che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7%, variazione rispetto al basale della glicemia a digiuno (FPG) e 2 ore dopo il pasto (PPG). Inoltre si sono osservate riduzioni del peso corporeo e della pressione sistolica, rispetto a placebo.

Tabella 3: Risultati di efficacia in studi clinici controllati con placebo^a

Duplice terapia con metformina (26 settimane)			
	Canagliflozin + metformina		Placebo + metformina (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	7,94	7,95	7,96
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,79	-0,94	-0,17
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c

Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	88,7	85,4	86,7
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-3,7	-4,2	-1,2
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Triplice terapia con metformina e sulfonilurea (26 settimane)			
	Canagliflozin + metformina e sulfonilurea		Placebo + metformina e sulfonilurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	8,13	8,13	8,12
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,85	-1,06	-0,13
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	93,5	93,5	90,8
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-2,1	-2,6	-0,7
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Terapia aggiuntiva con insulina^d (18 settimane)			
	Canagliflozin + insulina		Placebo + insulina (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	8,33	8,27	8,20
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,63	-0,72	0,01
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	96,9	96,7	97,7
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-1,8	-2,3	0,1
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 97,5%)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Popolazione *intent-to-treat* utilizzando l'ultima osservazione in studio prima di una terapia di emergenza glicemica.

^b $p < 0,001$ versus placebo.

^c Non pertinente.

^d Canagliflozin in aggiunta all'insulina (con o senza altri ipoglicemizzanti).

Oltre agli studi presentati sopra, i risultati di efficacia sulla glicemia osservati in un sotto-studio di 18 settimane in duplice terapia con una sulfonilurea e in uno studio di 26 settimane in triplice terapia con metformina e pioglitazone sono stati generalmente simili a quelli osservati negli altri studi.

Uno studio dedicato ha dimostrato che la co-somministrazione di canagliflozin alla dose di 50 mg e 150 mg due volte al giorno come duplice terapia con metformina ha prodotto risultati clinicamente e statisticamente significativi rispetto al placebo nel controllo glicemico, compreso l'HbA_{1c}, la percentuale di pazienti che hanno raggiunto valori di HbA_{1c} < 7%, variazioni dal basale del FPG e nelle riduzioni di peso corporeo come mostrato nella tabella 4.

Tabella 4: Risultati di efficacia nello studio clinico controllato con placebo di canagliflozin due volte al giorno^a

	Canagliflozin		Placebo (N = 93)
	50 mg due volte al giorno (N = 93)	150 mg due volte al giorno (N = 93)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	7,63	7,53	7,66
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,45	-0,61	-0,01
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	90,59	90,44	90,37
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-2,8	-3,2	-0,6
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Popolazione *intent-to-treat* utilizzando l'ultimo studio osservazionale.

^b p < 0,001 rispetto a placebo.

^c Non applicabile.

^d p = 0,013 rispetto a placebo.

Studi controllati verso farmaco attivo

Canagliflozin è stato posto a confronto con glimepiride in duplice terapia con metformina, e confrontato con sitagliptin in triplice terapia aggiunti a metformina ed una sulfonilurea (tabella 5). Canagliflozin 100 mg una volta al giorno in duplice terapia con metformina ha determinato riduzioni di HbA_{1c} dal basale simili e la dose di 300 mg ha determinato riduzioni di HbA_{1c} superiori (p < 0,05) rispetto a glimepiride, dimostrando così la sua non-inferiorità. Una percentuale minore di pazienti trattati con canagliflozin 100 mg una volta al giorno (5,6%) e canagliflozin 300 mg una volta al giorno (4,9%) ha avuto almeno un evento di ipoglicemia nelle 52 settimane di trattamento, rispetto al gruppo trattato con glimepiride (34,2%). Nello studio che ha confrontato canagliflozin 300 mg una volta al giorno con sitagliptin 100 mg in triplice terapia con metformina ed una sulfonilurea, canagliflozin ha dimostrato una riduzione di HbA_{1c} non-inferiore (p < 0,05) e superiore (p < 0,05) rispetto a sitagliptin. L'incidenza di episodi/eventi di ipoglicemia con canagliflozin 300 mg una volta al giorno e sitagliptin 100 mg è stata 40,7% e 43,2%, rispettivamente. Sono stati osservati anche significativi miglioramenti del peso corporeo e riduzioni della pressione sistolica sia in confronto a glimepiride che a sitagliptin.

Tabella 5: Risultati di efficacia in studi clinici verso controllo attivo^a

Confronto con glimepiride in duplice terapia con metformina (52 settimane)			
	Canagliflozin + metformina		Glimepiride (titolata) + metformina (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	7,78	7,79	7,83
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,82	-0,93	-0,81
Differenza da glimepiride (media aggiustata) (IC 95%)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	86,8	86,6	86,6
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-4,2	-4,7	1,0
Differenza da glimepiride (media aggiustata) (IC 95%)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c

Confronto con sitagliptin in triplice terapia con metformina e sulfonilurea (52 settimane)		
	Canagliflozin 300 mg + metformina e sulfonilurea (N = 377)	Sitagliptin 100 mg + metformina e sulfonilurea (N = 378)
HbA_{1c} (%)		
Basale (media)	8,12	8,13
Variazione dal basale (media aggiustata)	-1,03	-0,66
Differenza da sitagliptin (media aggiustata) (IC 95%)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Peso corporeo		
Basale (media) in kg	87,6	89,6
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-2,5	0,3
Differenza da sitagliptin (media aggiustata) (IC 95%)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c

^a Popolazione *intent-to-treat* utilizzando l'ultima osservazione in studio prima di una terapia di emergenza glicemica.

^b $p < 0,05$.

^c Non pertinente.

^d $p < 0,001$.

Popolazioni speciali

In due studi condotti in popolazioni speciali (pazienti anziani e pazienti con malattia cardiovascolare o ad alto rischio di malattia cardiovascolare), canagliflozin è stato aggiunto agli attuali trattamenti stabilizzati per il diabete (dieta, monoterapia o terapia di associazione).

Pazienti anziani

Un totale di 714 pazienti di età ≥ 55 e ≤ 80 anni (227 pazienti da 65 a < 75 anni e 46 pazienti da 75 a ≤ 80) con inadeguato controllo glicemico del trattamento antidiabetico corrente (medicinali ipoglicemizzanti e/o dieta ed esercizio fisico) hanno partecipato per 26 settimane a uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo. Sono state osservate variazioni dal basale statisticamente significative ($p < 0,001$) dell'HbA_{1c} rispetto al placebo, di -0,57% e -0,70% rispettivamente per 100 mg una volta al giorno e 300 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Glucosio plasmatico a digiuno

In quattro studi controllati verso placebo, il trattamento con canagliflozin in monoterapia o in terapia aggiuntiva con uno o due ipoglicemizzanti orali ha determinato variazioni medie di FPG dal basale, rispetto al placebo, comprese tra -1,2 mmol/L e -1,9 mmol/L per canagliflozin 100 mg una volta al giorno, e tra -1,9 mmol/L e -2,4 mmol/L per canagliflozin 300 mg una volta al giorno, rispettivamente. Queste riduzioni si sono mantenute per tutto il periodo di trattamento ed erano vicine al valore massimo già dopo il primo giorno di trattamento.

Glucosio postprandiale

Utilizzando un test di valutazione dopo un pasto misto, canagliflozin in monoterapia o in terapia aggiuntiva con uno o due ipoglicemizzanti orali ha ridotto la glicemia postprandiale (PPG) dal basale rispetto a placebo di un valore tra -1,5 mmol/L e -2,7 mmol/L per canagliflozin 100 mg una volta al giorno, e tra -2,1 mmol/L e -3,5 mmol/L per la dose di 300 mg una volta al giorno, in funzione della riduzione della concentrazione di glucosio preprandiale e delle ridotte variazioni di quello postprandiale.

Peso corporeo

Canagliflozin 100 mg e 300 mg una volta al giorno in duplice o triplice terapia aggiuntiva con metformina ha determinato riduzioni percentuali di peso corporeo statisticamente significative rispetto a placebo a 26 settimane. In due studi di 52 settimane controllati verso farmaco attivo che hanno confrontato canagliflozin con glimepiride e sitagliptin, le riduzioni percentuali medie sostenute e statisticamente significative del peso corporeo per canagliflozin in aggiunta a metformina sono state -4,2% per canagliflozin 100 mg una volta al giorno e -4,7% per canagliflozin 300 mg una volta al giorno, rispetto all'associazione glimepiride + metformina (1,0%), e -2,5% per canagliflozin 300 mg

una volta al giorno in associazione a metformina ed una sulfonilurea in confronto a sitagliptin in associazione a metformina ed una sulfonilurea (0,3%).

Un sottogruppo di pazienti (N = 208) dello studio controllato in duplice terapia con metformina, sottoposti a densitometria a doppia energia (DXA) ed una tomografia computerizzata addominale (TC) per valutare la composizione corporea, ha dimostrato che circa i due terzi del peso perso con canagliflozin sono dovuti alla perdita di massa grassa, con perdita di quantità simili di grasso viscerale e sottocutaneo addominale.

Duecentoundici (211) pazienti dello studio clinico nei pazienti anziani hanno partecipato ad un sottostudio sulla composizione corporea analizzata con DXA. Questo ha dimostrato che circa i due terzi del peso perso associato a canagliflozin rispetto a placebo sono dovuti alla perdita di massa grassa. Non ci sono state variazioni degne di nota della densità ossea nelle regioni trabecolari e corticali.

Sicurezza cardiovascolare

È stata condotta una metanalisi *ad interim* prestabilita degli eventi cardiovascolari giudicati come maggiori negli studi clinici di fase 2 e 3 in 9.632 pazienti con diabete di tipo 2, includendo 4.327 pazienti (44,9%) con malattia cardiovascolare o ad alto rischio per malattia cardiovascolare partecipanti ad uno studio cardiovascolare ancora in corso. L'*hazard ratio* per l'endpoint composito primario (tempo all'evento di morte cardiovascolare, ictus non fatale, infarto miocardico non fatale o angina instabile con necessità di ospedalizzazione) per canagliflozin (entrambe le dosi considerate insieme) *versus* la combinazione dei confronti attivi e placebo era di 0,91 (IC 95% 0,68-1,22); pertanto non c'è evidenza di un aumento del rischio cardiovascolare con canagliflozin rispetto ai confronti. I valori di *hazard ratio* erano simili per le dosi giornaliere di 100 mg e 300 mg.

Pressione arteriosa

In un'analisi di quattro studi clinici di 26 settimane controllati verso placebo (N = 2.313), il trattamento con canagliflozin 100 mg e 300 mg una volta al giorno ha determinato riduzioni medie della pressione sistolica rispettivamente di -3,9 mmHg e -5,3 mmHg, in confronto a -0,1 mmHg con placebo, ed un effetto minore sulla pressione diastolica, con variazioni medie di -2,1 mmHg e -2,5 mmHg, rispettivamente per canagliflozin 100 mg e 300 mg una volta al giorno, in confronto a -0,3 mmHg con placebo. Non c'è stata variazione degna di nota nella frequenza cardiaca.

Pazienti con HbA_{1c} basale compresa tra > 10% e ≤ 12%

Un sottostudio sui pazienti con HbA_{1c} basale da > 10% a ≤ 12% con canagliflozin in monoterapia ha fatto registrare riduzioni dal basale di HbA_{1c} (non aggiustato con placebo) del -2,13% e -2,56% rispettivamente per canagliflozin 100 mg e 300 mg una volta al giorno.

METFORMINA

Uno studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito i benefici a lungo termine del controllo intensivo del glucosio ematico nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati riguardanti i pazienti in sovrappeso trattati con metformina dopo fallimento della sola dieta ha mostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di ogni complicanza correlata al diabete nel gruppo trattato con metformina (29,8 eventi/1.000 pazienti-anno) rispetto alla sola dieta (43,3 eventi/1.000 pazienti-anno), p = 0,0023, e verso i gruppi trattati con terapia combinata con sulfonilurea e monoterapia insulinica (40,1 eventi/1.000 pazienti-anno), p = 0,0034,
- una significativa riduzione del rischio assoluto di ogni tipo di mortalità correlata al diabete:
- metformina 7,5 eventi/1.000 pazienti-anno, sola dieta 12,7 eventi/1.000 pazienti-anno, p = 0,017,
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità globale: metformina 13,5 eventi/1.000 pazienti-anno rispetto alla sola dieta 20,6 eventi/1.000 pazienti-anno, (p = 0,011), e rispetto ai gruppi trattati con terapia combinata con sulfonilurea e monoterapia insulinica 18,9 eventi/1.000 pazienti-anno (p = 0,021),
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina 11 eventi/1.000 pazienti-anno, sola dieta 18 eventi/1.000 pazienti-anno, (p = 0,01).

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Vokanamet in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

VOKANAMET

Studi di bioequivalenza in soggetti sani hanno dimostrato che le compresse combinate di Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg e 150 mg/1000 mg sono bioequivalenti alla co-somministrazione delle singole compresse di canagliflozin e metformina.

La somministrazione di Vokanamet 150 mg/1000 mg con il cibo è risultata non modificare l'esposizione globale a canagliflozin. Non ci sono state modifiche nell'AUC di metformina; tuttavia, la concentrazione media sierica di picco di metformina era diminuita del 16% quando somministrata con il cibo. Un tempo ritardato nella concentrazione plasmatica di picco era osservata per entrambi i componenti (2 ore per canagliflozin e 1 ora per metformina) a stomaco pieno. Questi cambiamenti non sembrano essere clinicamente rilevanti. Poiché si raccomanda la somministrazione di metformina con il cibo al fine di ridurre l'incidenza di reazioni avverse gastrointestinali, è raccomandato di assumere Vokanamet con il cibo per ridurre l'intollerabilità gastrointestinale associata a metformina.

CANAGLIFLOZIN

La farmacocinetica di canagliflozin è essenzialmente simile nei soggetti sani e nei pazienti con diabete di tipo 2. Dopo somministrazione orale di una singola dose di 100 mg e 300 mg in soggetti sani, canagliflozin è stato rapidamente assorbito, raggiungendo la concentrazione plasmatica di picco (T_{max} mediana) 1-2 ore post-dose. C_{max} plasmatica ed AUC di canagliflozin aumentano in maniera proporzionale alla dose nel range da 50 a 300 mg. L'emivita terminale apparente ($t_{1/2}$) (espressa come media \pm deviazione standard) era di $10,6 \pm 2,13$ ore e di $13,1 \pm 3,28$ ore per le dosi di 100 e 300 mg, rispettivamente. Lo *steady-state* è stato raggiunto dopo 4-5 giorni con la mono-somministrazione giornaliera di canagliflozin da 100 a 300 mg. Canagliflozin non mostra una farmacocinetica tempo-dipendente e l'accumulo plasmatico arriva al 36% dopo dosi multiple di 100 mg e 300 mg.

Assorbimento

La biodisponibilità media assoluta di canagliflozin è approssimativamente del 65%. La co-somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi non ha effetto sulla farmacocinetica di canagliflozin; pertanto, canagliflozin può essere assunto con o senza il cibo (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione (V_d) di canagliflozin allo *steady-state* dopo una singola infusione endovenosa in soggetti sani era di 119 litri, suggerendo una vasta distribuzione nei tessuti. Canagliflozin si lega in modo importante alle proteine plasmatiche (99%), principalmente all'albumina. Il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni plasmatiche di canagliflozin. Il legame alle proteine plasmatiche non è alterato in modo significativo nei pazienti con compromissione renale o epatica.

Biotrasformazione

La *O*-glucuronidazione è la principale via metabolica di eliminazione di canagliflozin, operata principalmente da UGT1A9 e UGT2B4 che producono due metaboliti inattivi *O*-glucuronidati. Nell'uomo il metabolismo di canagliflozin mediato dal CYP3A4 (ossidativo) è minimo (circa il 7%).

Negli studi *in vitro*, canagliflozin non ha inibito i citocromi P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, o CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, nè indotto CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 a concentrazioni maggiori di quelle terapeutiche. Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti sul CYP3A4 *in vivo* (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

Dopo una singola dose orale di [¹⁴C] canagliflozin nei soggetti sani, il 41,5%, 7,0% e 3,2% della dose radioattiva somministrata è stata ritrovata nelle feci rispettivamente come canagliflozin, un metabolita idrossilato e un metabolita *O*-glucuronide. La circolazione enteroepatica di canagliflozin è trascurabile.

Circa il 33% della dose radioattiva somministrata è stata escreta nell'urina, principalmente come metaboliti *O*-glucuronide (30,5%). Meno dell'1% della dose è escreto come canagliflozin immodificato nell'urina. La *clearance* renale di canagliflozin 100 e 300 mg va da 1,30 mL/min a 1,55 mL/min.

Canagliflozin è una sostanza a lenta eliminazione, con una *clearance* sistemica media di circa 192 mL/min dopo somministrazione endovenosa nei soggetti sani.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale

Uno studio in aperto a singola dose ha valutato la farmacocinetica di canagliflozin 200 mg nei soggetti con vari gradi di compromissione renale (classificato in base alla CrCl con l'equazione di Cockcroft-Gault) in confronto a soggetti sani. Lo studio includeva 8 soggetti con funzione renale normale (CrCl ≥ 80 mL/min), 8 soggetti con compromissione renale lieve (CrCl da 50 mL/min a < 80 mL/min), 8 soggetti con compromissione renale moderata (CrCl da 30 a < 50 mL/min), 8 soggetti con compromissione renale grave (CrCl < 30 mL/min) e anche 8 soggetti con ESRD in emodialisi.

La C_{max} di canagliflozin è risultata moderatamente aumentata del 13%, 29% e 29% rispettivamente nei soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e grave, ma non nei soggetti emodializzati. Rispetto ai soggetti sani, l'AUC plasmatica di canagliflozin era aumentata di circa il 17%, 63% e 50% rispettivamente nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata e grave, ma era simile per i soggetti ESRD e i soggetti sani.

La rimozione di canagliflozin con emodialisi è trascurabile.

Pazienti con compromissione epatica

Rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale, i rapporti delle medie geometriche per C_{max} e AUC_{∞} di canagliflozin erano del 107% e 110% nei soggetti in classe Child-Pugh A (compromissione epatica lieve) e del 96% e 111% nei soggetti in classe Child-Pugh B (compromissione epatica moderata) dopo somministrazione di una singola dose di 300 mg di canagliflozin.

Queste differenze non sono considerate clinicamente significative.

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

In base a un'analisi di farmacocinetica di popolazione, l'età non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di canagliflozin (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi per caratterizzare la farmacocinetica di canagliflozin nei pazienti pediatrici.

Altre popolazioni speciali

Farmacogenetica

Sia UGT1A9 e UGT2B4 sono soggetti a polimorfismi genetici. In una analisi aggregata di dati clinici, è stato osservato un aumento dell'AUC di canagliflozin del 26% nei portatori di UGT1A9*1/*3 e del 18% nei portatori di UGT2B4*2/*2. Non ci si aspetta che questi aumenti dell'esposizione di canagliflozin siano clinicamente rilevanti. L'effetto sugli omozigoti (UGT1A9*3/*3, frequenza < 0,1%) è probabilmente più marcato ma non è stato studiato.

Genere, razza/etnia o indice di massa corporea non hanno avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di canagliflozin in un'analisi di farmacocinetica di popolazione.

METFORMINA

Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina cloridrato compressa, la C_{max} è raggiunta in circa 2,5 ore (T_{max}). La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina cloridrato da 500 mg o 850 mg è circa del 50-60% in soggetti sani. Dopo una dose orale la frazione non assorbita che si ritrova nelle feci risulta del 20-30%.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile ed incompleto. Si presume che la farmacocinetica di assorbimento di metformina sia non-lineare.

Alle dosi e secondo la posologia raccomandate di metformina, le concentrazioni plasmatiche dello stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a 1 microgrammo/ml. Negli studi clinici controllati, la C_{max} non ha superato i 5 microgrammi/ml, anche alle dosi massime.

Il cibo diminuisce la porzione e ritarda leggermente l'assorbimento di metformina. A seguito della somministrazione di una compressa da 850 mg, la concentrazione plasmatica al picco è risultata del 40% inferiore, l'AUC si è ridotta del 25% e il tempo al picco della concentrazione plasmatica si è prolungato di 35 minuti. Non è nota la rilevanza clinica di questa diminuzione.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è minore rispetto al picco plasmatico e compare approssimativamente con la stessa tempistica. Gli eritrociti rappresentano con estrema probabilità un compartimento di distribuzione secondario. Il V_d medio è risultato variabile tra 63 e 276 litri.

Biotrasformazione

La metformina viene escreta imm modificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

Eliminazione

La *clearance* renale della metformina è > 400 ml/min ed indica che la metformina cloridrato viene eliminata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. A seguito di una dose orale, l'emivita apparente terminale di eliminazione è di circa 6,5 ore.

Quando la funzione renale è compromessa, la *clearance* renale è diminuita in proporzione a quella della creatinina e quindi l'emivita di eliminazione è prolungata, con il conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma.

Popolazione pediatrica

Studio a dose singola: dopo dosi singole di metformina cloridrato 500 mg, i pazienti pediatrici hanno mostrato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato negli adulti sani.

Studio a dosi multiple: i dati sono ristretti ad un solo studio. Dopo dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici il picco di C_{max} e AUC_{0-t} erano ridotti rispettivamente di circa 33% e 40 %, rispetto ai diabetici adulti che hanno ricevuto dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Dato che la dose è titolata singolarmente sulla base del controllo glicemico, questo dato è di rilevanza clinica limitata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Canagliflozin

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Canagliflozin non ha mostrato effetti sulla fertilità e sullo sviluppo iniziale dell'embrione nei ratti esposti a dosi fino a 19 volte superiori alla dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD).

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti, sono stati osservati dei ritardi nell'ossificazione delle ossa del metatarso ad esposizioni sistemiche 73 volte e 19 volte più alte rispetto l'esposizione clinica alle dosi di 100 mg e 300 mg. Non è noto se i ritardi dell'ossificazione possono essere attribuiti agli effetti di canagliflozin sull'omeostasi del calcio osservati nei ratti adulti.

In uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale, canagliflozin somministrato in ratti femmina dal giorno 6 di gestazione al giorno 20 di allattamento ha provocato aumenti di peso corporeo nella prole maschile e femminile a dosi tossiche per le madri > 30 mg/kg/die (esposizioni a canagliflozin $\geq 5,9$ volte superiori a quella della MHRD). La tossicità materna era limitata a una diminuita crescita del peso corporeo.

Uno studio condotto sui ratti giovani, ai quali è stato somministrato canagliflozin dal giorno 1 al giorno 90 postnatale, non ha mostrato un aumento della sensibilità rispetto agli effetti osservati nei ratti adulti. Tuttavia, è stata osservata la dilatazione delle pelvi renali con un livello senza effetti avversi osservabili (NOEL) ad esposizioni, rispettivamente, 2,4 volte e 0,6 volte l'esposizione clinica alle dosi di 100 mg e 300 mg, e non vi è stata inversione completa entro il periodo di recupero di circa un mese. Riscontri renali persistenti nei ratti giovani possono essere probabilmente attribuiti alla ridotta capacità del rene in sviluppo del ratto a gestire gli aumentati volumi di urina dovuti a canagliflozin, in quanto la maturazione funzionale del rene del ratto continua fino alle 6 settimane di età.

In uno studio di 2 anni, canagliflozin non ha aumentato l'incidenza di tumori in topi maschi e femmine alle dosi di 10, 30 e 100 mg/kg. La dose più alta di 100 mg/kg, ha causato un'AUC fino a 14 volte quella dopo esposizione alla dose clinica di 300 mg. Canagliflozin ha aumentato l'incidenza di tumori nelle cellule di Leydig testicolari nei ratti maschi a tutte le dosi testate (10, 30 e 100 mg/kg); la dose più bassa, di 10 mg/kg, ha prodotto un'AUC di circa 1,5 volte l'esposizione alla dose clinica di 300 mg. Dosi alte di canagliflozin (100 mg/kg) in ratti maschi e femmine hanno aumentato l'incidenza di feocromocitomi e tumori renali tubulari. La NOEL di 30 mg/kg/die per feocromocitomi e tumori renali tubulari è circa 4,5 volte l'AUC dopo esposizione alla dose clinica giornaliera di 300 mg. Sulla base degli studi preclinici e clinici meccanicistici, i tumori alle cellule di Leydig, quelli renali tubulari e il feocromocitoma sono considerati ratto-specifici. I tumori renali tubulari e i feocromocitomi indotti da canagliflozin nei ratti sembrano essere causati da malassorbimento dei carboidrati in conseguenza dell'attività inibitoria intestinale su SGLT1 da parte di canagliflozin nell'intestino dei ratti; gli studi clinici meccanicistici non hanno dimostrato malassorbimento dei carboidrati nell'uomo a dosi di canagliflozin fino a 2 volte la dose massima clinicamente raccomandata. I tumori alle cellule di Leydig sono associati ad un aumento dell'ormone luteinizzante (LH), che è un meccanismo noto di formazione del tumore a cellule di Leydig nel ratto. In uno studio clinico di 12 settimane non c'è stato incremento di LH non stimolato nei pazienti di sesso maschile trattati con canagliflozin.

Metformina

Dati preclinici relativi a metformina basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva, non rivelano particolari rischi per l'uomo.

Valutazione del rischio ambientale: non è previsto alcun impatto ambientale dall'uso clinico di entrambe le sostanze attive, canagliflozin o metformina, presenti in Vokanamet.

Canagliflozin/Metformina

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti, metformina da sola (300 mg/kg/giorno) ha causato ossificazione assente/incompleta, mentre con canagliflozin da solo (60 mg/kg/giorno) non si sono avuti effetti. Quando è stato somministrato canagliflozin/metformina alla dose 60/300 mg/kg/giorno (livelli di esposizione pari a 11 e 13 volte l'esposizione clinica per canagliflozin e metformina, rispettivamente, alle dosi 300/2000 mg), gli effetti sono stati più pronunciati rispetto alla sola metformina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Ipromellosa
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

Film di rivestimento

50 mg/850 mg:

Macrogol (3350)
Alcol polivinilico
Talco
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in HDPE con chiusura a prova di bambino, sigillo ad induzione e dessiccante.
I flaconi contengono 20 o 60 compresse rivestite con film.

Confezioni:

1 x 20 compresse rivestite con film
1 x 60 compresse rivestite con film
180 (3 x 60) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/918/001 (20 compresse)
EU/1/14/918/002 (60 compresse)
EU/1/14/918/003 (180 compresse)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 23 Aprile 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vokanamet 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 50 mg di canagliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa beige, a forma di capsula, lunga 21 mm, a rilascio immediato e rivestita con film, contrassegnata con "CM" su un lato e "551" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vokanamet è indicato nei pazienti adulti a partire da 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta ed all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico:

- nei pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina in monoterapia
- nei pazienti con la loro dose massima tollerata di metformina con altri medicinali ipoglicemizzanti, incluso l'insulina, quando questi non forniscono un adeguato controllo glicemico (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse terapie aggiuntive)
- nei pazienti già trattati in precedenza con l'associazione canagliflozin e metformina in compresse separate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose della terapia ipoglicemizzante con Vokanamet deve essere individuata sulla base del regime di trattamento attuale del paziente, dell'efficacia e della tollerabilità usando la dose giornaliera raccomandata di 100 mg o 300 mg di canagliflozin e senza superare la dose massima giornaliera raccomandata di metformina per via orale.

Per i pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina

Per i pazienti non adeguatamente controllati con metformina, la dose iniziale raccomandata di Vokanamet deve fornire canagliflozin alla dose di 50 mg due volte al giorno più la dose di metformina già assunta o la dose più vicina a quella terapeuticamente appropriata. Per i pazienti che tollerano una dose di Vokanamet contenente 50 mg di canagliflozin che necessitano di un più stretto controllo glicemico, la dose può essere aumentata a Vokanamet contenente 150 mg di canagliflozin due volte al giorno (vedere di seguito e paragrafo 4.4).

Per i pazienti che passano dalle compresse separate di canagliflozin e metformina

Per i pazienti che passano dalle compresse separate di canagliflozin e metformina, Vokanamet deve essere iniziato alla stessa dose giornaliera totale di canagliflozin e metformina già assunti in precedenza o alla dose di metformina più vicina alla dose terapeuticamente appropriata.

L'aumento graduale della dose con canagliflozin (aggiunta alla dose ottimale di metformina) deve essere presa in considerazione prima che il paziente passi a Vokanamet.

Nei pazienti che tollerano Vokanamet contenente 50 mg di canagliflozin e che necessitano un più stretto controllo glicemico, si può considerare l'aumento della dose a Vokanamet contenente 150 mg di canagliflozin.

Deve essere prestata attenzione quando si aumenta la dose di Vokanamet contenente da 50 mg a 150 mg di canagliflozin nei pazienti di età ≥ 75 anni, nei pazienti con nota patologia cardiovascolare o negli altri pazienti per i quali la diuresi iniziale indotta da canagliflozin rappresenta un rischio (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con evidenza di deplezione di volume intravascolare si raccomanda di correggere questa condizione prima di iniziare Vokanamet (vedere paragrafo 4.4).

Quando Vokanamet è impiegato come terapia aggiuntiva ad insulina o ad un secretagogo dell'insulina (ad es. sulfonilurea), si può considerare una dose inferiore di insulina o del secretagogo per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Siccome la metformina viene eliminata in parte dai reni ed i pazienti anziani hanno maggiore probabilità di avere una ridotta funzionalità renale, Vokanamet deve essere usato con cautela con l'aumentare dell'età. È necessaria una regolare valutazione della funzionalità renale come supporto alla prevenzione dell'acidosi lattica associata alla metformina, in particolare nei pazienti anziani. Si deve considerare il rischio di deplezione di volume associato a canagliflozin (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Pazienti con compromissione renale

Per i pazienti con una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) da 60 mL/min/1,73 m² a < 90 mL/min/1,73 m² o clearance della creatinina (CrCl) da 60 mL/min a < 90 mL/min, non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Vokanamet non deve essere impiegato nei pazienti con compromissione renale moderata o grave (eGFR < 60 mL/min/1,73 m² o CrCl < 60 mL/min) a causa del principio attivo metformina (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Vokanamet non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica a causa della presenza del principio attivo metformina (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Non vi è esperienza clinica con Vokanamet nei pazienti con compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Vokanamet nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale

Vokanamet deve essere assunto per via orale due volte al giorno con un pasto per ridurre gli effetti indesiderati gastrointestinali associati alla metformina. Le compresse devono essere deglutite intere.

Se viene dimenticata una dose, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda a meno che non sia quasi l'ora di prendere la dose successiva, in questo caso il paziente deve saltare la dose dimenticata e prendere la dose successiva del medicinale come regolarmente programmato.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Chetoacidosi diabetica, precoma diabetico;
- Compromissione renale moderata e grave (pazienti con eGFR < 60 mL/min/1.73 m² o CrCl < 60 mL/min), (vedere paragrafi 4.2 e 4.4);
- Condizioni acute con potenziale alterazione della funzionalità renale come: disidratazione, grave infezione, shock (vedere paragrafo 4.4);
- Patologia acuta o cronica che può causare ipossia tissutale come: insufficienza cardiaca o respiratoria, recente infarto del miocardio, shock;
- Compromissione epatica, intossicazione acuta da alcol, alcolismo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generale

Vokanamet non è stato studiato nei pazienti con diabete di tipo 1 e quindi non è raccomandato per l'uso in questi pazienti.

Acidosi lattica

L'acidosi lattica è una complicanza metabolica rara ma grave (elevata mortalità in assenza di trattamento tempestivo), che può insorgere a causa dell'accumulo di metformina. Casi di acidosi lattica segnalati in pazienti trattati con metformina si sono verificati principalmente nei pazienti diabetici con insufficienza renale importante. L'incidenza dell'acidosi lattica può e deve essere ridotta valutando anche altri fattori di rischio associati come controllo del diabete inadeguato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcol, compromissione epatica e qualsiasi condizione associata all'ipossia.

Diagnosi

Deve essere considerato il rischio di acidosi lattica nel caso di segni non specifici come crampi muscolari con disturbi digestivi come dolore addominale e grave astenia.

Questo può essere seguito da dispnea acidotica, dolore addominale, ipotermia e coma. I risultati di laboratorio di valore diagnostico sono pH ematico ridotto, livelli di lattato plasmatico superiori a 5 mmol/L ed un aumentato deficit anionico nel rapporto lattato/piruvato. Se si sospetta acidosi metabolica, deve essere sospeso il trattamento con il medicinale ed il paziente deve essere immediatamente ricoverato (vedere paragrafo 4.9).

I medici devono allertare i pazienti sul rischio e sui sintomi dell'acidosi lattica.

Funzionalità renale

Siccome la metformina è escreta dal rene, e l'accumulo di metformina può condurre ad acidosi lattica, l'eGFR o la *clearance* della creatinina devono essere determinati prima dell'inizio del trattamento e, successivamente, in maniera regolare:

- almeno una volta l'anno nei pazienti con funzionalità renale normale
- almeno da due a quattro volte l'anno nei pazienti con eGFR (*clearance della creatinina*) al limite inferiore alla norma e nei pazienti anziani.

La riduzione della funzionalità renale nei pazienti anziani è un fenomeno frequente ed asintomatico. Deve essere prestata particolare cautela quando la funzionalità renale può essere compromessa; ad esempio quando si inizia una terapia antiipertensiva o una terapia con diuretici e quando si inizia il trattamento con un medicinale anti-infiammatorio non steroideo (FANS).

Somministrazione di mezzi di contrasto iodati

La somministrazione endovenosa degli agenti di contrasto iodati nelle indagini radiologiche può condurre ad insufficienza renale. Questo può indurre accumulo di metformina che può aumentare il rischio di acidosi lattica. Vokanamet deve essere interrotto prima o nello stesso momento dell'esame, non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzionalità renale è stata rivalutata e risultata nella norma (vedere paragrafo 4.5).

Chirurgia

Poichè Vokanamet contiene metformina, la terapia deve essere interrotta 48 ore prima dell'intervento di chirurgia elettiva in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima delle 48 ore successive all'intervento o alla ripresa della nutrizione orale e solo se è stata stabilita una normale funzionalità renale.

Uso nei pazienti a rischio di reazioni avverse correlate a deplezione di volume

A causa del suo meccanismo d'azione, canagliflozin, aumentando l'escrezione urinaria di glucosio (UGE) induce una diuresi osmotica che può ridurre il volume intravascolare e diminuire la pressione arteriosa (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici controllati di canagliflozin, sono stati osservati aumenti delle reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica o ipotensione) più comunemente con la dose giornaliera di 300 mg di canagliflozin e si sono verificati più frequentemente nei primi tre mesi (vedere paragrafo 4.8).

Deve essere usata cautela nei pazienti per i quali un calo della pressione sanguigna indotto da canagliflozin potrebbe rappresentare un rischio, come pazienti con malattie cardiovascolari note, pazienti in terapia anti-ipertensiva con una storia di ipotensione, pazienti in terapia con diuretici o pazienti anziani (≥ 65 anni di età) (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

A causa della deplezione di volume, generalmente si osservano piccole diminuzioni medie dell'eGFR entro le prime 6 settimane dall'inizio del trattamento con canagliflozin. Nei pazienti sensibili a maggiori riduzioni del volume intravascolare, come descritto sopra, a volte si osservano diminuzioni di eGFR maggiori ($> 30\%$), che successivamente migliorano, ed è infrequente che richiedano interruzione del trattamento con canagliflozin (vedere paragrafo 4.8).

Si deve consigliare ai pazienti di riferire i sintomi della deplezione di volume. L'uso di canagliflozin non è raccomandato nei pazienti che ricevono diuretici dell'ansa (vedere paragrafo 4.5) o con deplezione di volume, ad esempio, per una malattia acuta (come patologie gastrointestinali).

Per i pazienti che ricevono Vokanamet, in caso di condizioni intercorrenti che possono portare a deplezione di volume (come le malattie gastrointestinali), è raccomandato un attento monitoraggio dello stato del volume (ad es. esame fisico, misurazioni della pressione arteriosa, test di laboratorio compresi i test di funzionalità renale), e degli elettroliti nel siero. L'interruzione temporanea del trattamento con Vokanamet può essere considerata per i pazienti che sviluppano deplezione di volume mentre sono in terapia con Vokanamet, fino a quando la condizione risulti ristabilita. In caso di interruzione, si deve considerare un monitoraggio più frequente della glicemia.

Chetoacidosi diabetica

Sono stati riportati rari casi di chetoacidosi diabetica (DKA), compresi casi potenzialmente pericolosi per la vita, in studi clinici e post-marketing in pazienti trattati con inibitori SGLT2, tra cui canagliflozin. In diversi casi, la condizione clinica si è presentata in maniera atipica, con valori di glucosio nel sangue solo moderatamente aumentati, inferiori a 14 mmol / l (250 mg / dl). Non è noto se la DKA ha più probabilità di verificarsi con dosi più elevate di canagliflozin.

Il rischio di chetoacidosi diabetica deve essere considerato in caso di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolori addominali, sete eccessiva, difficoltà di respirazione, confusione, stanchezza insolita o sonnolenza. I pazienti devono essere immediatamente valutati per chetoacidosi se si verificano questi sintomi, indipendentemente dal livello di glucosio nel sangue.

Nei pazienti in cui la DKA si sospetta o viene diagnosticata, il trattamento con Vokanamet deve essere interrotto immediatamente.

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che sono ricoverati in ospedale per interventi di chirurgia maggiore o gravi malattie acute. In entrambi i casi, il trattamento con Vokanamet può essere ripreso una volta che le condizioni del paziente si sono nuovamente stabilizzate.

Prima di iniziare il trattamento con Vokanamet devono essere considerati quei fattori nella storia del paziente che possono predisporre a chetoacidosi.

I pazienti che possono essere ad alto rischio di chetoacidosi sono pazienti con una bassa funzionalità della riserva delle cellule beta (ad esempio diabetici di tipo 2 con basso C-peptide o diabete autoimmune latente negli adulti (LADA), o pazienti con una storia di pancreatite), pazienti con condizioni che portano a una limitata assunzione di cibo o grave disidratazione, pazienti per i quali le dosi di insulina sono ridotte e pazienti con incremento del fabbisogno insulinico a causa di malattia acuta, intervento chirurgico o abuso di alcool. Gli inibitori SGLT2 devono essere usati con cautela in questi pazienti.

Non è raccomandato iniziare nuovamente il trattamento con gli inibitori SGLT2 in pazienti con precedente diagnosi di chetoacidosi diabetica mentre erano in trattamento con inibitori SGLT2, a meno che un altro chiaro fattore scatenante sia stato identificato e risolto.

La sicurezza e l'efficacia di canagliflozin nei pazienti con diabete di tipo 1 non sono state accertate e Vokanamet non deve essere utilizzato per il trattamento di pazienti affetti da diabete di tipo 1. Dati limitati provenienti da studi clinici suggeriscono che la DKA si verifica con frequenza "comune" quando i pazienti con diabete di tipo 1 vengono trattati con inibitori SGLT2.

Ematocrito elevato

Con il trattamento con canagliflozin è stato osservato un aumento dell'ematocrito (vedere paragrafo 4.8); pertanto, si raccomanda cautela nei pazienti con livelli di ematocrito già elevati.

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

I pazienti anziani possono presentare un rischio maggiore di deplezione di volume, hanno maggiore probabilità di essere in trattamento con diuretici e di avere una funzione renale compromessa. Nei pazienti di età ≥ 75 anni è stata riportata un'incidenza più elevata di reazioni avverse associate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione). Inoltre, in questi pazienti sono state riportate maggiori diminuzioni di eGFR (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Infezioni micotiche genitali

Coerentemente con il meccanismo di inibizione del co-trasportatore del sodio-glucosio 2 (SGLT2) e con l'aumentata escrezione urinaria di glucosio (UGE), sono stati riportati negli studi clinici con canagliflozin casi di candidosi vulvovaginale nelle donne e balaniti o balanopostiti negli uomini (vedere paragrafo 4.8). I pazienti di entrambi i sessi con una storia di infezioni micotiche genitali avevano maggiore probabilità di sviluppare un'infezione. Balaniti e balanopostiti si sono verificate soprattutto in pazienti non circumcisi. In rari casi è stata riportata fimosi e talvolta è stata praticata la circoncisione. La maggior parte delle infezioni micotiche genitali sono guarite con trattamenti antifungini topici, prescritti dal medico o di automedicazione, continuando la terapia con Vokanamet.

Insufficienza cardiaca

L'esperienza nella classe III New York Heart Association (NYHA) è limitata, e non c'è esperienza di studi clinici con canagliflozin nella classe IV NYHA.

Parametri urinari di laboratorio

Dato il meccanismo d'azione di canagliflozin, i pazienti che assumono Vokanamet risulteranno positivi al test per il glucosio nell'urina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione farmacocinetica con Vokanamet; tuttavia, tali studi sono stati condotti con i singoli principi attivi (canagliflozin e metformina). La co-somministrazione di canagliflozin (300 mg una volta al giorno) e metformina (2000 mg una volta al giorno) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di canagliflozin o metformina.

CANAGLIFLOZIN

Interazioni farmacodinamiche

Diuretici

L'effetto di canagliflozin può sommarsi all'effetto dei diuretici e aumentare il rischio di disidratazione e ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

Non è raccomandato l'uso di canagliflozin nei pazienti che assumono diuretici dell'ansa.

Insulina e secretagoghi dell'insulina

L'insulina ed i secretagoghi dell'insulina, come le sulfoniluree, possono causare ipoglicemia. Pertanto può essere necessario somministrare una dose inferiore di insulina o di secretagogo per ridurre il rischio di ipoglicemia quando si usano in associazione a Vokanamet (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su canagliflozin

Canagliflozin viene metabolizzato principalmente attraverso la coniugazione con glucuronide mediata dalla UDP glucuronosil-transferasi 1A9 (UGT1A9) e 2B4 (UGT2B4). Canagliflozin è trasportato dalla glicoproteina-P (P-gp) e dalla proteina della resistenza del cancro al seno (BCRP).

Gli induttori enzimatici (come l'erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*], rifampicina, barbiturici, fenitoina, carbamazepina, ritonavir, efavirenz) possono determinare una riduzione dell'esposizione a canagliflozin. In seguito alla somministrazione concomitante di canagliflozin e rifampicina (un induttore di vari trasportatori attivi ed enzimi che metabolizzano i farmaci), sono state osservate riduzioni del 51% e 28% rispettivamente dell'esposizione sistemica (area sottesa alla curva, AUC) e della concentrazione di picco (C_{max}) di canagliflozin. Questa riduzione di esposizione a canagliflozin può diminuirne l'efficacia.

Se un induttore combinato di questi enzimi UGT e proteine di trasporto deve essere somministrato insieme a canagliflozin, è appropriato monitorare il controllo glicemico per valutare la risposta a canagliflozin. Se un induttore di questi enzimi UGT deve essere co-somministrato a canagliflozin, deve essere considerato un aumento della dose a 150 mg di Vokanamet due volte al giorno se i pazienti tollerano al momento canagliflozin 50 mg due volte al giorno e richiedono un controllo glicemico addizionale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Colestiramina può potenzialmente ridurre l'esposizione a canagliflozin. La dose di canagliflozin deve avvenire almeno 1 ora prima o 4-6 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari per minimizzare la possibile interferenza con il loro assorbimento.

Studi di interazione suggeriscono che la farmacocinetica di canagliflozin non è alterata da metformina, idroclorotiazide, contraccettivi orale (etinilestradiolo e levonorgestrol), ciclosporina e/o probenecid.

Effetti di canagliflozin su altri medicinali

Digossina

La combinazione di canagliflozin 300 mg una volta al giorno per 7 giorni con una singola dose di 0,5 mg di digossina seguita da 0,25 mg/die per 6 giorni ha determinato un incremento del 20% dell'AUC e del 36% della C_{max} della digossina, probabilmente dovuti all'inibizione della P-gp. È stata osservata *in vitro* una inibizione della P-gp da parte di canagliflozin. I pazienti che assumono digossina o altri glicosidi cardiaci (ad es. digitossina) devono essere monitorati in modo appropriato.

Dabigatran

Non è stato studiato l'effetto della somministrazione concomitante di canagliflozin (un debole inibitore della P-gp) su dabigatran etexilato (un substrato della P-gp). Siccome le concentrazioni di dabigatran possono aumentare in presenza di canagliflozin, deve essere effettuato un monitoraggio (per segni di sanguinamento o anemia) quando dabigatran è associato a canagliflozin.

Simvastatina

La combinazione di canagliflozin 300 mg una volta al giorno per 6 giorni con una singola dose di 40 mg di simvastatina (substrato del CYP3A4) ha determinato un incremento del 12% dell'AUC e del 9% della C_{max} della simvastatina, e un incremento del 18% dell'AUC e del 26% della C_{max} della simvastatina acida. L'aumentata esposizione a simvastatina e simvastatina acida non è considerata clinicamente rilevante.

Non può essere esclusa l'inibizione di BCRP da parte di canagliflozin ad un livello intestinale e può quindi verificarsi l'aumento dell'esposizione per i medicinali trasportati da BCRP ad esempio alcune statine come rosuvastatina e alcuni medicinali anti cancro.

Negli studi di interazione, canagliflozin allo *steady-state* non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di metformina, contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrol), glibenclamide, paracetamolo, idroclorotiazide o warfarina.

Interferenza con farmaco/test di laboratorio

Saggio 1,5-AG

Gli aumenti nell'escrezione urinaria di glucosio con canagliflozin possono erroneamente abbassare i livelli di 1,5-anidroglicotolo (1,5-AG) e rendere le misurazioni di 1,5-AG inaffidabili per la valutazione del controllo glicemico. Pertanto, saggi di 1,5-AG non devono essere usati per la valutazione del controllo glicemico nei pazienti che assumono Vokanamet. Per ulteriori dettagli, può essere consigliabile contattare il produttore specifico dei saggi di 1,5-AG.

METFORMINA

Associazioni non raccomandate

Alcool

C'è un aumentato rischio di acidosi lattica nell'intossicazione acuta da alcool (particolarmente in caso di digiuno, malnutrizione o insufficienza epatica) a causa della presenza del principio attivo metformina di Vokanamet (vedere paragrafo 4.4). Deve essere evitato il consumo di alcool o di medicinali contenenti alcool.

Mezzi di contrasto iodati

La somministrazione endovenosa di mezzi di contrasto iodati nelle indagini radiologiche può portare ad insufficienza renale che comporta accumulo di metformina e rischio di acidosi lattica. Pertanto, Vokanamet deve essere interrotto prima o al momento dell'esame radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata normale (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali cationici

I medicinali cationici eliminati tramite secrezione tubulare renale (es. cimetidina) possono interagire con la metformina perché competono con gli stessi sistemi di trasporto tubulare renale. Uno studio condotto su sette volontari normali sani ha dimostrato che la cimetidina, somministrata alla dose di 400 mg due volte al giorno, aumentava l'AUC della metformina del 50% e il C_{max} dell'81%. Pertanto, devono essere considerati un attento monitoraggio del controllo glicemico, un aggiustamento della dose entro la posologia raccomandata e variazioni nel trattamento diabetico in caso di co-somministrazione di medicinali cationici eliminati tramite secrezione tubulare renale (vedere paragrafi 4.4 and 5.1).

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Glucocorticoidi (somministrati per via sistemica e locale), beta-2-agonisti e diuretici possiedono attività iperglicemizzante intrinseca. Il paziente ne deve essere informato e deve essere effettuato con maggiore frequenza il monitoraggio del glucosio ematico, particolarmente all'inizio del trattamento con tali medicinali. Se necessario, la dose dei medicinali ipoglicemizzanti deve essere aggiustata durante la terapia concomitante e al momento della sua interruzione.

A causa della loro possibilità di diminuire la funzionalità renale, i diuretici (soprattutto i diuretici dell'ansa) possono aumentare il rischio di acidosi lattica associata alla metformina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di canagliflozin da solo o Vokanamet nelle donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Un numero limitato di dati sull'uso di metformina nelle donne in gravidanza non indica un aumento di rischio di malformazioni congenite. Gli studi sugli animali con metformina non indicano effetti dannosi per la gravidanza, lo sviluppo embrionale o fetale, il parto o lo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Vokanamet non deve essere usato durante la gravidanza. Quando la gravidanza è accertata, il trattamento con Vokanamet deve essere interrotto.

Allattamento

Non sono stati condotti studi sugli animali in allattamento con le sostanze attive combinate di Vokanamet. Non è noto se canagliflozin e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di canagliflozin/metaboliti nel latte, nonché effetti farmacologicamente mediati nella progenie allattata e nei ratti giovani esposti a canagliflozin (vedere paragrafo 5.3). Metformina è escreta nel latte materno umano in piccole quantità. Il rischio per i neonati/bambini non può essere escluso. Vokanamet non deve essere usato durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

Non è stato studiato l'effetto di Vokanamet sulla fertilità nella specie umana. Non si sono osservati effetti di canagliflozin sulla fertilità negli studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vokanamet non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere avvisati del rischio di ipoglicemia quando Vokanamet è usato in terapia aggiuntiva con insulina o un secretagogo dell'insulina, e del rischio elevato di reazioni avverse correlate alla deplezione di volume intravascolare, come capogiri posturali (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

CANAGLIFLOZIN

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di canagliflozin è stata valutata in 10.285 pazienti con diabete di tipo 2, che comprendevano 5.151 pazienti trattati con canagliflozin in associazione a metformina. In aggiunta, è stato condotto uno studio clinico di fase 2, in doppio cieco di 18-settimane, controllato con placebo con una dose di due volte al giorno (canagliflozin 50 mg o 150 mg come terapia aggiuntiva con metformina 500 mg) in 279 pazienti nei quali 186 pazienti erano trattati con canagliflozin come terapia aggiuntiva con metformina.

La valutazione primaria di sicurezza e tollerabilità è stata condotta in un'analisi aggregata (n = 2.313) di quattro studi clinici della durata di 26 settimane controllati con placebo (in monoterapia e in terapia aggiuntiva con metformina, metformina e una sulfonilurea, metformina e pioglitazone). Le reazioni avverse riportate più comunemente durante il trattamento erano ipoglicemia quando associato ad insulina o una sulfonilurea, candidosi vulvovaginale, infezione del tratto urinario e poliuria o pollachiuria (cioè minzione frequente). In questi studi le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento in $\geq 0,5\%$ di tutti i pazienti trattati con canagliflozin sono state candidosi vulvovaginale (0,7% delle pazienti donne) e balanite o balanopostite (0,5% dei pazienti uomini). Altre analisi della sicurezza (compresi i dati a lungo termine) utilizzando i dati dell'intero programma di studi di canagliflozin (studi controllati con placebo e con farmaco attivo) sono state condotte per valutare le reazioni avverse riportate in modo da identificare le reazioni avverse (vedere tabella 1) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

L'elenco delle reazioni avverse nella Tabella 1 si basa sull'analisi di quattro studi condotti per 26 settimane controllati con placebo (n = 2.313) descritti sopra. Nella tabella sono anche riportate le reazioni avverse provenienti dall'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse elencate sotto sono classificate secondo la frequenza e la classificazione per organi e sistemi (SOC). Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Tabella delle reazioni avverse (MedDRA) provenienti dagli studi controllati con placebo^a e dall'esperienza post-marketing

Classificazione per organi e sistemi Frequenza	Reazione avversa
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
molto comune	Ipoglicemia in associazione a insulina o sulfonilurea
non comune	Disidratazione*
raro	Chetoacidosi diabetica**
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
non comune	Capogiri posturali*, Sincope*
<i>Patologie vascolari</i>	
non comune	Ipotensione*, Ipotensione ortostatica*
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
comune	Stipsi, Sete ^b , Nausea
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
non comune	Rash ^c , Orticaria
non nota	Angioedema ^d
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
non comune	Frattura ossea ^e
<i>Patologie renali e urinarie</i>	
comune	Poliuria o Pollachiuria ^f , Infezione del tratto urinario (pielonefrite e urosepsi sono stati riportati dall'esperienza post-marketing)
non comune	Insufficienza renale (principalmente in un quadro di ipovolemia)
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
molto comune	Candidosi vulvovaginale ** ^g
comune	Balanite o balanopostite ** ^h

Esami diagnostici	
comune	Dislipidemia ^l , Ematocrito aumentato ^{**j}
non comune	Creatinina ematica aumentata ^{**k} , Urea ematica aumentata ^{**l} , Potassio ematico aumentato ^{**m} , Fosfato ematico aumentato ⁿ

* Correlate alla deplezione di volume; vedere paragrafo 4.4.

** Vedere paragrafo 4.4.

^a I profili dei dati di sicurezza dei singoli studi registrativi (inclusi studi nei pazienti con insufficienza renale moderata; pazienti anziani [≥ 55 anni a ≤ 80 anni]; pazienti con aumentato rischio CV) erano generalmente in linea con le reazioni avverse identificate in questa tabella.

^b Sete include i termini sete, bocca secca e polidipsia.

^c Rash include i termini rash eritematoso, rash generalizzato, rash maculare, rash maculopapulare, rash papulare, rash pruriginoso, rash pustolare e rash vescicolare.

^d Sulla base dell'esperienza post-marketing con canagliflozin.

^e Frattura ossea è stata riportata in 0,7% e 0,6% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 0,3% per il placebo. Per ulteriori informazioni vedere la sezione seguente relativa alla frattura ossea.

^f Poliuria o Pollachiuria include i termini poliuria, pollachiuria, minzione imperiosa, nicturia, e diuresi aumentata.

^g Candidosi vulvovaginale include i termini candidosi vulvovaginale, infezione micotica vulvovaginale, vulvovaginite, infezione vaginale, vulvite e infezione genitale micotica.

^h Balanite o balanopostiti include i termini balanite, balanopostite, balanite da candida e infezione genitale fungina.

ⁱ Percentuale media aumenta dal basale per canagliflozin 100 mg e 300 mg *versus* placebo, rispettivamente, erano colesterolo totale 3,4% e 5,2% *versus* 0,9%; colesterolo HDL 9,4% e 10,3% *versus* 4,0%; colesterolo LDL 5,7% e 9,3% *versus* 1,3%; colesterolo non-HDL 2,2% e 4,4% *versus* 0,7%; trigliceridi 2,4% e 0,0% *versus* 7,6%.

^j Variazioni medie dal basale in ematocrito erano 2,4% e 2,5% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 0,0% per placebo.

^k Variazioni percentuali medie dal basale in creatinina erano 2,8% e 4,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 1,5 % per placebo.

^l Variazioni percentuali medie dal basale in azoto ureico nel sangue erano 17,1% e 18,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto al 2,7% per placebo.

^m Variazioni percentuali medie dal basale in potassio nel sangue erano 0,5% e 1,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 0,6% per placebo.

ⁿ Variazioni percentuali medie dal basale in fosfato nel sangue erano 3,6% e 5,1% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispetto a 1,5% per placebo.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse correlate alla deplezione di volume

Nell'analisi aggregata dei quattro studi clinici della durata di 26 settimane controllati con placebo, l'incidenza di tutte le reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione, disidratazione e sincope) era dell'1,2% per canagliflozin 100 mg, 1,3% per canagliflozin 300 mg e 1,1% per placebo. L'incidenza con canagliflozin nei due studi clinici con controllo attivo è stata simile ai farmaci di confronto.

Nello studio cardiovascolare specifico, in cui i pazienti erano generalmente più anziani e con una maggior frequenza di complicazioni del diabete, le incidenze delle reazioni avverse correlate alla deplezione di volume erano 2,8% con canagliflozin 100 mg, 4,6% con canagliflozin 300 mg, e 1,9% con placebo.

Per valutare i fattori di rischio di queste reazioni avverse è stata condotta un'analisi aggregata più ampia (N = 9.439) dei pazienti di otto studi clinici di fase 3 controllati, che includevano entrambe le dosi di canagliflozin. In questa analisi aggregata, i pazienti che assumevano diuretici dell'ansa, i pazienti con eGFR al basale da 30 mL/min/1,73 m² a < 60 mL/min/1,73 m², e i pazienti di età ≥ 75 anni hanno avuto generalmente incidenze maggiori di queste reazioni avverse. Per i pazienti che assumevano diuretici dell'ansa le incidenze erano 3,2% con canagliflozin 100 mg e 8,8% con canagliflozin 300 mg in confronto a 4,7% nel gruppo di controllo. Per i pazienti con eGFR al basale da 30 mL/min/1,73 m² a < 60 mL/min/1,73 m², le incidenze erano 4,8% con canagliflozin 100 mg e 8,1% con canagliflozin 300 mg in confronto a 2,6% nel gruppo di controllo. Nei pazienti di età ≥ 75 anni, le incidenze erano 4,9% con canagliflozin 100 mg e 8,7% con canagliflozin 300 mg in confronto a 2,6% nel gruppo di controllo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Nello studio cardiovascolare dedicato e nell'analisi aggregata più ampia, le interruzioni del trattamento dovute a reazioni avverse correlate alla deplezione di volume e le reazioni avverse gravi correlate alla deplezione di volume non erano aumentate con canagliflozin.

Ipoglicemia in terapia aggiuntiva con insulina o secretagoghi dell'insulina

La frequenza dell'ipoglicemia è stata bassa (circa 4%) in tutti i gruppi di trattamento, incluso il placebo, con canagliflozin in monoterapia o in aggiunta a metformina. Quando canagliflozin era associato alla terapia insulinica, l'ipoglicemia è stata osservata nel 49,3%, 48,2% e 36,8% dei pazienti trattati, rispettivamente, con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo; ipoglicemia grave si è verificata nell'1,8%, 2,7% e 2,5% dei pazienti trattati, rispettivamente, con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo. Quando canagliflozin era associato ad una sulfonilurea, l'ipoglicemia è stata osservata nel 4,1%, 12,5% e 5,8% dei pazienti trattati, rispettivamente, con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Infezioni micotiche genitali

Candidosi vulvovaginale (termine che comprende vulvovaginite e infezione micotica vulvovaginale) è stata riportata nel 10,4% e 11,4% delle pazienti trattate con canagliflozin 100 mg e canagliflozin 300 mg, rispettivamente, in confronto al 3,2% delle pazienti trattate con placebo. La maggior parte dei casi riportati di candidosi vulvovaginale sono comparsi durante i primi quattro mesi di trattamento con canagliflozin. Il 2,3% delle pazienti di sesso femminile che assumevano canagliflozin ha avuto più di una infezione. Complessivamente lo 0,7% di tutte le pazienti ha interrotto la somministrazione di canagliflozin a causa di candidosi vulvovaginale (vedere paragrafo 4.4).

Balanite o balanopostite da Candida sono state riportate nel 4,2% e 3,7% dei pazienti di sesso maschile trattati rispettivamente con canagliflozin 100 mg e canagliflozin 300 mg in confronto allo 0,6% nei pazienti trattati con placebo. Lo 0,9% dei pazienti maschi trattati con canagliflozin ha avuto più di una infezione. Complessivamente lo 0,5% dei pazienti di sesso maschile ha interrotto la somministrazione di canagliflozin a causa di balanite o balanopostite da Candida. In rare occasioni è stata riportata fimosi e talvolta è stata praticata la circoncisione (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni del tratto urinario

Sono state riportate più frequentemente infezioni del tratto urinario con canagliflozin 100 mg e 300 mg (5,9% versus 4,3%, rispettivamente) rispetto al 4,0% con placebo. La maggior parte delle infezioni era di grado da lieve a moderato, senza un aumento di reazioni avverse gravi. I soggetti hanno risposto ai trattamenti standard, continuando il trattamento con canagliflozin.

Frattura ossea

In uno studio cardiovascolare di 4.327 pazienti con noto o alto rischio di patologia cardiovascolare, le percentuali di incidenza di frattura ossea erano 1,6, 1,6 e 1,1 per 100 anni-paziente di esposizione a canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo, rispettivamente, con uno squilibrio iniziale delle fratture che si sono verificate entro le prime 26 settimane di terapia. In altri studi sul diabete di tipo 2 con canagliflozin, che hanno arruolato una popolazione diabetica in generale di circa 5.800 pazienti, non sono state osservate differenze nel rischio di fratture rispetto al controllo. Dopo 104 settimane di trattamento, canagliflozin non ha influenzato negativamente la densità minerale ossea.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

In una analisi aggregata di otto studi clinici controllati con placebo e controllati con attivo, il profilo di sicurezza nei pazienti anziani era generalmente consistente con quello nei pazienti più giovani. I pazienti di età ≥ 75 anni hanno avuto un'incidenza più elevata di reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (come capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione) con incidenze di 4,9%, 8,7% e 2,6% con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e nel gruppo di controllo, rispettivamente. Diminuzioni di eGFR (-3,6% e -5,2%) sono state riportate rispettivamente con canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispetto al gruppo di controllo (-3,0%) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Metformina

La Tabella 2 presenta le reazioni avverse riportate nei pazienti che hanno ricevuto metformina in monoterapia e che non sono state osservate nei pazienti che hanno ricevuto canagliflozin, classificate secondo la frequenza e la classificazione per sistemi e organi (SOC). Le frequenze si basano sulle informazioni disponibili dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della metformina.

Tabella 2: Frequenza delle reazioni avverse della metformina identificate dagli studi clinici e dai dati post-marketing

<i>Classificazione per sistemi e organi</i> Frequenza	Reazione avversa
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
molto raro	Acidosi lattica, Carenza di vitamina B ₁₂ ^a
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
comune	Disturbi del gusto
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
molto comune	Sintomi gastrointestinali ^b
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
molto raro	Eritema, prurito e orticaria
<i>Patologie epatobiliari</i>	
molto raro	Test della funzionalità epatica anomali, epatite

^a Il trattamento a lungo termine con metformina è stato associato con una diminuzione dell'assorbimento della vitamina B₁₂, che molto raramente può risultare in una deficienza di vitamina B₁₂ (ad es., anaemia megaloblastica).

^b Sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito si verificano molto frequentemente durante l'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente in molti casi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Canagliflozin

Sono generalmente ben tollerate le dosi singole di canagliflozin fino a 1.600 mg in soggetti sani, e canagliflozin 300 mg due volte al giorno per 12 settimane nei pazienti con diabete di tipo 2.

Metformina

Non è stata riscontrata ipoglicemia con dosi di metformina cloridrato fino a 85 g, sebbene in tali circostanze si sia manifestata acidosi lattica. Sovradosaggi elevati di metformina o fattori di rischio concomitanti possono portare ad acidosi lattica. L'acidosi lattica rappresenta un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. Il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina cloridrato è l'emodialisi.

Terapia

In caso di sovradosaggio con Vokanamet, è ragionevole impiegare le usuali misure di supporto, ad es. rimuovere il materiale ancora presente nel tratto gastrointestinale, instaurare monitoraggio clinico e, se necessario, istituire misure cliniche sulla base dello stato clinico del paziente. Il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina è l'emodialisi. Canagliflozin è stato eliminato solo in modo trascurabile durante una sessione di emodialisi di 4 ore. Canagliflozin non è eliminabile con dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, associazione di ipoglicemizzanti orali.
Codice ATC: A10BD16.

Meccanismo d'azione

Vokanamet associa due principi attivi ipoglicemizzanti con meccanismi d'azione differenti e complementari per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: canagliflozin, un inibitore del trasportatore SGLT2 e metformina cloridrato, appartenente alla classe delle biguanidi.

CANAGLIFLOZIN

Il trasportatore SGLT2, espresso nei tubuli prossimali del rene, è responsabile della maggior parte del riassorbimento del glucosio filtrato dal lume tubulare. I pazienti diabetici hanno mostrato di avere un elevato riassorbimento renale di glucosio, che può contribuire alla persistenza di concentrazioni elevate di glucosio ematico. Canagliflozin è un inibitore attivo per via orale del SGLT2. Inibendo il SGLT2, canagliflozin riduce il riassorbimento del glucosio filtrato e abbassa la soglia renale per il glucosio (RT_G), aumentandone così l'UGE e abbassando le elevate concentrazioni plasmatiche di glucosio nei pazienti con diabete di tipo 2 per mezzo di questo meccanismo insulino-indipendente. L'aumento dell'UGE con l'inibizione di SGLT2 si traduce anche in una diuresi osmotica, con un effetto diuretico che porta alla riduzione della pressione arteriosa sistolica; l'aumento di UGE determina una perdita di calorie e pertanto una riduzione del peso corporeo, come dimostrato negli studi su pazienti con diabete di tipo 2.

L'azione di canagliflozin di aumento dell'UGE mediante la riduzione diretta del glucosio plasmatico è indipendente dall'insulina. Negli studi clinici con canagliflozin è stato osservato il miglioramento nella valutazione del modello omeostatico della funzionalità delle cellule beta (HOMA beta-cell) e della risposta di secrezione insulinica delle cellule beta provocata da un pasto misto.

Negli studi di fase 3, la somministrazione di canagliflozin 300 mg prima del pasto ha determinato una riduzione delle variazioni della glicemia postprandiale maggiore di quella osservata con la dose di 100 mg. Questo effetto di canagliflozin alla dose di 300 mg può, in parte, essere dovuto all'inibizione locale di SGLT1 intestinale (un importante trasportatore intestinale del glucosio) correlata a concentrazioni elevate transitorie di canagliflozin nel lume intestinale prima dell'assorbimento del farmaco (canagliflozin è un inibitore del trasportatore SGLT1 a bassa potenza). Gli studi non hanno rilevato malassorbimento di glucosio con canagliflozin.

METFORMINA

La metformina è una biguanide con effetti ipoglicemizzanti, che riduce i livelli di glucosio plasmatici sia basali sia post-prandiali. Essa non stimola la secrezione di insulina e perciò non produce ipoglicemia.

La metformina cloridrato può agire tramite tre meccanismi:

- riduzione della produzione di glucosio epatico tramite inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi,
- nel muscolo, aumentando la sensibilità all'insulina, migliorando a livello periferico la captazione e l'utilizzazione del glucosio,
- ritardo dell'assorbimento intestinale di glucosio.

La metformina stimola la sintesi di glicogeno intracellulare agendo sulla glicogeno sintetasi. La metformina aumenta la capacità di trasporto dei trasportatori di membrana del glucosio GLUT-1 e GLUT-4.

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo lipidico. Ciò è stato osservato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati, di medio o lungo termine: la metformina riduce il colesterolo totale, il colesterolo LDL ed i livelli di trigliceridi.

Effetti farmacodinamici di canagliflozin

Dopo dosi orali singole e multiple di canagliflozin somministrate a pazienti con diabete di tipo 2 sono state osservate diminuzioni dose-dipendenti di RT_G e aumenti di UGE. Partendo da un valore iniziale di RT_G di circa 13 mmol/L, la soppressione massima della RT_G media delle 24 ore è stata osservata, con la dose di 300 mg/die, a circa 4 mmol/L a 5 mmol/L nei pazienti con diabete di tipo 2 negli studi di fase 1, suggerendo un basso rischio di ipoglicemia indotta dal trattamento. Nei soggetti con diabete di tipo 2 trattati con 100 o 300 mg di canagliflozin negli studi di fase 1, le riduzioni di RT_G hanno portato ad aumenti di UGE che andavano da 77 g/die a 119 g/die; l'UGE osservata si traduce in una perdita da 308 kcal/die a 476 kcal/die. Le riduzioni di RT_G e gli aumenti di UGE si sono mantenuti in un periodo di trattamento di 26 settimane nei pazienti con diabete di tipo 2. Sono stati osservati incrementi moderati (generalmente da < 400 mL a 500 mL) del volume giornaliero di urina che si sono attenuati nel corso di alcuni giorni di somministrazione. L'escrezione urinaria di acido urico è stata aumentata transitoriamente da canagliflozin (del 19% rispetto al basale il giorno 1, e poi attenuandosi al 6% il giorno 2, e all'1% il giorno 13). Ciò è stato accompagnato da una prolungata riduzione della concentrazione sierica di acido urico di circa il 20%.

Efficacia e sicurezza clinica

La co-somministrazione di canagliflozin e metformina è stata studiata in pazienti con diabete di tipo 2 inadeguatamente controllato con metformina da sola o in associazione ad altri ipoglicemizzanti.

Non ci sono studi clinici di efficacia condotti con Vokanamet; tuttavia, è stata dimostrata la bioequivalenza di Vokanamet a canagliflozin e metformina co-somministrati in compresse separate nei soggetti sani.

CANAGLIFLOZIN

Un totale di 10.285 pazienti con diabete di tipo 2 hanno partecipato a nove studi clinici di efficacia e sicurezza, in doppio cieco, controllati, condotti per valutare gli effetti di canagliflozin sul controllo glicemico, includendo 5.151 pazienti trattati con canagliflozin in associazione a metformina. La distribuzione razziale dei pazienti che hanno ricevuto canagliflozin era: 72% Bianchi, 16% Asiatici, 4% Neri e 8% altri gruppi. Il 16% dei pazienti era ispanico. Circa il 58% dei pazienti era di sesso maschile. I pazienti avevano un'età media complessiva di 59,6 anni (range 21-96 anni); 3.082 pazienti avevano età ≥ 65 anni e 510 pazienti ≥ 75 anni. Il 58% dei pazienti aveva un indice di massa corporea (BMI) ≥ 30 kg/m².

Studi controllati verso placebo

Canagliflozin è stato studiato in duplice terapia con metformina, duplice terapia con una sulfonilurea, triplice terapia con metformina ed una sulfonilurea, triplice terapia con metformina e pioglitazone, come terapia aggiuntiva con insulina e in monoterapia (tabella 3). In generale, canagliflozin ha fornito risultati di controllo glicemico clinicamente e statisticamente significativi (p < 0,001) rispetto a placebo, che includono emoglobina glicosilata (HbA_{1c}), la percentuale di pazienti che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7%, variazione rispetto al basale della glicemia a digiuno (FPG) e 2 ore dopo il pasto (PPG). Inoltre si sono osservate riduzioni del peso corporeo e della pressione sistolica, rispetto a placebo.

Tabella 3: Risultati di efficacia in studi clinici controllati con placebo^a

Duplice terapia con metformina (26 settimane)			
	Canagliflozin + metformina		Placebo + metformina (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	7,94	7,95	7,96
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,79	-0,94	-0,17
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c

Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	88,7	85,4	86,7
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-3,7	-4,2	-1,2
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Triplice terapia con metformina e sulfonilurea (26 settimane)			
	Canagliflozin + metformina e sulfonilurea		Placebo + metformina e sulfonilurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	8,13	8,13	8,12
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,85	-1,06	-0,13
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	93,5	93,5	90,8
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-2,1	-2,6	-0,7
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Terapia aggiuntiva con insulina^d (18 settimane)			
	Canagliflozin + insulina		Placebo + insulina (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	8,33	8,27	8,20
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,63	-0,72	0,01
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	96,9	96,7	97,7
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-1,8	-2,3	0,1
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 97,5%)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Popolazione *intent-to-treat* utilizzando l'ultima osservazione in studio prima di una terapia di emergenza glicemica.

^b $p < 0,001$ versus placebo.

^c Non pertinente.

^d Canagliflozin in aggiunta all'insulina (con o senza altri ipoglicemizzanti).

Oltre agli studi presentati sopra, i risultati di efficacia sulla glicemia osservati in un sotto-studio di 18 settimane in duplice terapia con una sulfonilurea e in uno studio di 26 settimane in triplice terapia con metformina e pioglitazone sono stati generalmente simili a quelli osservati negli altri studi.

Uno studio dedicato ha dimostrato che la co-somministrazione di canagliflozin alla dose di 50 mg e 150 mg due volte al giorno come duplice terapia con metformina ha prodotto risultati clinicamente e statisticamente significativi rispetto al placebo nel controllo glicemico, compreso l'HbA_{1c}, la percentuale di pazienti che hanno raggiunto valori di HbA_{1c} < 7%, variazioni dal basale del FPG e nelle riduzioni di peso corporeo come mostrato nella tabella 4.

Tabella 4: Risultati di efficacia nello studio clinico controllato con placebo di canagliflozin due volte al giorno^a

	Canagliflozin		Placebo (N = 93)
	50 mg due volte al giorno (N = 93)	150 mg due volte al giorno (N = 93)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	7,63	7,53	7,66
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,45	-0,61	-0,01
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	90,59	90,44	90,37
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-2,8	-3,2	-0,6
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Popolazione *intent-to-treat* utilizzando l'ultimo studio osservazionale.

^b p < 0,001 rispetto a placebo.

^c Non applicabile.

^d p = 0,013 rispetto a placebo.

Studi controllati verso farmaco attivo

Canagliflozin è stato posto a confronto con glimepiride in duplice terapia con metformina, e confrontato con sitagliptin in triplice terapia aggiunti a metformina ed una sulfonilurea (tabella 5). Canagliflozin 100 mg una volta al giorno in duplice terapia con metformina ha determinato riduzioni di HbA_{1c} dal basale simili e la dose di 300 mg ha determinato riduzioni di HbA_{1c} superiori (p < 0,05) rispetto a glimepiride, dimostrando così la sua non-inferiorità. Una percentuale minore di pazienti trattati con canagliflozin 100 mg una volta al giorno (5,6%) e canagliflozin 300 mg una volta al giorno (4,9%) ha avuto almeno un evento di ipoglicemia nelle 52 settimane di trattamento, rispetto al gruppo trattato con glimepiride (34,2%). Nello studio che ha confrontato canagliflozin 300 mg una volta al giorno con sitagliptin 100 mg in triplice terapia con metformina ed una sulfonilurea, canagliflozin ha dimostrato una riduzione di HbA_{1c} non-inferiore (p < 0,05) e superiore (p < 0,05) rispetto a sitagliptin. L'incidenza di episodi/eventi di ipoglicemia con canagliflozin 300 mg una volta al giorno e sitagliptin 100 mg è stata 40,7% e 43,2%, rispettivamente. Sono stati osservati anche significativi miglioramenti del peso corporeo e riduzioni della pressione sistolica sia in confronto a glimepiride che a sitagliptin.

Tabella 5: Risultati di efficacia in studi clinici verso controllo attivo^a

Confronto con glimepiride in duplice terapia con metformina (52 settimane)			
	Canagliflozin + metformina		Glimepiride (titolata) + metformina (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	7,78	7,79	7,83
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,82	-0,93	-0,81
Differenza da glimepiride (media aggiustata) (IC 95%)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	86,8	86,6	86,6
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-4,2	-4,7	1,0
Differenza da glimepiride (media aggiustata) (IC 95%)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c

Confronto con sitagliptin in triplice terapia con metformina e sulfonilurea (52 settimane)		
	Canagliflozin 300 mg + metformina e sulfonilurea (N = 377)	Sitagliptin 100 mg + metformina e sulfonilurea (N = 378)
HbA_{1c} (%)		
Basale (media)	8,12	8,13
Variazione dal basale (media aggiustata)	-1,03	-0,66
Differenza da sitagliptin (media aggiustata) (IC 95%)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Peso corporeo		
Basale (media) in kg	87,6	89,6
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-2,5	0,3
Differenza da sitagliptin (media aggiustata) (IC 95%)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c

^a Popolazione *intent-to-treat* utilizzando l'ultima osservazione in studio prima di una terapia di emergenza glicemica.

^b $p < 0,05$.

^c Non pertinente.

^d $p < 0,001$.

Popolazioni speciali

In due studi condotti in popolazioni speciali (pazienti anziani e pazienti con malattia cardiovascolare o ad alto rischio di malattia cardiovascolare), canagliflozin è stato aggiunto agli attuali trattamenti stabilizzati per il diabete (dieta, monoterapia o terapia di associazione).

Pazienti anziani

Un totale di 714 pazienti di età ≥ 55 e ≤ 80 anni (227 pazienti da 65 a < 75 anni e 46 pazienti da 75 a ≤ 80) con inadeguato controllo glicemico del trattamento antidiabetico corrente (medicinali ipoglicemizzanti e/o dieta ed esercizio fisico) hanno partecipato per 26 settimane a uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo. Sono state osservate variazioni dal basale statisticamente significative ($p < 0,001$) dell'HbA_{1c} rispetto al placebo, di -0,57% e -0,70% rispettivamente per 100 mg una volta al giorno e 300 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Glucosio plasmatico a digiuno

In quattro studi controllati verso placebo, il trattamento con canagliflozin in monoterapia o in terapia aggiuntiva con uno o due ipoglicemizzanti orali ha determinato variazioni medie di FPG dal basale, rispetto al placebo, comprese tra -1,2 mmol/L e -1,9 mmol/L per canagliflozin 100 mg una volta al giorno, e tra -1,9 mmol/L e -2,4 mmol/L per canagliflozin 300 mg una volta al giorno, rispettivamente. Queste riduzioni si sono mantenute per tutto il periodo di trattamento ed erano vicine al valore massimo già dopo il primo giorno di trattamento.

Glucosio postprandiale

Utilizzando un test di valutazione dopo un pasto misto, canagliflozin in monoterapia o in terapia aggiuntiva con uno o due ipoglicemizzanti orali ha ridotto la glicemia postprandiale (PPG) dal basale rispetto a placebo di un valore tra -1,5 mmol/L e -2,7 mmol/L per canagliflozin 100 mg una volta al giorno, e tra -2,1 mmol/L e -3,5 mmol/L per la dose di 300 mg una volta al giorno, in funzione della riduzione della concentrazione di glucosio preprandiale e delle ridotte variazioni di quello postprandiale.

Peso corporeo

Canagliflozin 100 mg e 300 mg una volta al giorno in duplice o triplice terapia aggiuntiva con metformina ha determinato riduzioni percentuali di peso corporeo statisticamente significative rispetto a placebo a 26 settimane. In due studi di 52 settimane controllati verso farmaco attivo che hanno confrontato canagliflozin con glimepiride e sitagliptin, le riduzioni percentuali medie sostenute e statisticamente significative del peso corporeo per canagliflozin in aggiunta a metformina sono state -4,2% per canagliflozin 100 mg una volta al giorno e -4,7% per canagliflozin 300 mg una volta al giorno, rispetto all'associazione glimepiride + metformina (1,0%), e -2,5% per canagliflozin 300 mg

una volta al giorno in associazione a metformina ed una sulfonilurea in confronto a sitagliptin in associazione a metformina ed una sulfonilurea (0,3%).

Un sottogruppo di pazienti (N = 208) dello studio controllato in duplice terapia con metformina, sottoposti a densitometria a doppia energia (DXA) ed una tomografia computerizzata addominale (TC) per valutare la composizione corporea, ha dimostrato che circa i due terzi del peso perso con canagliflozin sono dovuti alla perdita di massa grassa, con perdita di quantità simili di grasso viscerale e sottocutaneo addominale.

Duecentoundici (211) pazienti dello studio clinico nei pazienti anziani hanno partecipato ad un sottostudio sulla composizione corporea analizzata con DXA. Questo ha dimostrato che circa i due terzi del peso perso associato a canagliflozin rispetto a placebo sono dovuti alla perdita di massa grassa. Non ci sono state variazioni degne di nota della densità ossea nelle regioni trabecolari e corticali.

Sicurezza cardiovascolare

È stata condotta una metanalisi *ad interim* prestabilita degli eventi cardiovascolari giudicati come maggiori negli studi clinici di fase 2 e 3 in 9.632 pazienti con diabete di tipo 2, includendo 4.327 pazienti (44,9%) con malattia cardiovascolare o ad alto rischio per malattia cardiovascolare partecipanti ad uno studio cardiovascolare ancora in corso. L'*hazard ratio* per l'endpoint composito primario (tempo all'evento di morte cardiovascolare, ictus non fatale, infarto miocardico non fatale o angina instabile con necessità di ospedalizzazione) per canagliflozin (entrambe le dosi considerate insieme) *versus* la combinazione dei confronti attivi e placebo era di 0,91 (IC 95% 0,68-1,22); pertanto non c'è evidenza di un aumento del rischio cardiovascolare con canagliflozin rispetto ai confronti. I valori di *hazard ratio* erano simili per le dosi giornaliere di 100 mg e 300 mg.

Pressione arteriosa

In un'analisi di quattro studi clinici di 26 settimane controllati verso placebo (N = 2.313), il trattamento con canagliflozin 100 mg e 300 mg una volta al giorno ha determinato riduzioni medie della pressione sistolica rispettivamente di -3,9 mmHg e -5,3 mmHg, in confronto a -0,1 mmHg con placebo, ed un effetto minore sulla pressione diastolica, con variazioni medie di -2,1 mmHg e -2,5 mmHg, rispettivamente per canagliflozin 100 mg e 300 mg una volta al giorno, in confronto a -0,3 mmHg con placebo. Non c'è stata variazione degna di nota nella frequenza cardiaca.

Pazienti con HbA_{1c} basale compresa tra > 10% e ≤ 12%

Un sottostudio sui pazienti con HbA_{1c} basale da > 10% a ≤ 12% con canagliflozin in monoterapia ha fatto registrare riduzioni dal basale di HbA_{1c} (non aggiustato con placebo) del -2,13% e -2,56% rispettivamente per canagliflozin 100 mg e 300 mg una volta al giorno.

METFORMINA

Uno studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito i benefici a lungo termine del controllo intensivo del glucosio ematico nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati riguardanti i pazienti in sovrappeso trattati con metformina dopo fallimento della sola dieta ha mostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di ogni complicanza correlata al diabete nel gruppo trattato con metformina (29,8 eventi/1.000 pazienti-anno) rispetto alla sola dieta (43,3 eventi/1.000 pazienti-anno), $p = 0,0023$, e verso i gruppi trattati con terapia combinata con sulfonilurea e monoterapia insulinica (40,1 eventi/1.000 pazienti-anno), $p = 0,0034$,
- una significativa riduzione del rischio assoluto di ogni tipo di mortalità correlata al diabete:
- metformina 7,5 eventi/1.000 pazienti-anno, sola dieta 12,7 eventi/1.000 pazienti-anno, $p = 0,017$,
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità globale: metformina 13,5 eventi/1.000 pazienti-anno rispetto alla sola dieta 20,6 eventi/1.000 pazienti-anno, ($p = 0,011$), e rispetto ai gruppi trattati con terapia combinata con sulfonilurea e monoterapia insulinica 18,9 eventi/1.000 pazienti-anno ($p = 0,021$),
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina 11 eventi/1.000 pazienti-anno, sola dieta 18 eventi/1.000 pazienti-anno, ($p = 0,01$).

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Vokanamet in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

VOKANAMET

Studi di bioequivalenza in soggetti sani hanno dimostrato che le compresse combinate di Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg e 150 mg/1000 mg sono bioequivalenti alla co-somministrazione delle singole compresse di canagliflozin e metformina.

La somministrazione di Vokanamet 150 mg/1000 mg con il cibo è risultata non modificare l'esposizione globale a canagliflozin. Non ci sono state modifiche nell'AUC di metformina; tuttavia, la concentrazione media sierica di picco di metformina era diminuita del 16% quando somministrata con il cibo. Un tempo ritardato nella concentrazione plasmatica di picco era osservata per entrambi i componenti (2 ore per canagliflozin e 1 ora per metformina) a stomaco pieno. Questi cambiamenti non sembrano essere clinicamente rilevanti. Poiché si raccomanda la somministrazione di metformina con il cibo al fine di ridurre l'incidenza di reazioni avverse gastrointestinali, è raccomandato di assumere Vokanamet con il cibo per ridurre l'intollerabilità gastrointestinale associata a metformina.

CANAGLIFLOZIN

La farmacocinetica di canagliflozin è essenzialmente simile nei soggetti sani e nei pazienti con diabete di tipo 2. Dopo somministrazione orale di una singola dose di 100 mg e 300 mg in soggetti sani, canagliflozin è stato rapidamente assorbito, raggiungendo la concentrazione plasmatica di picco (T_{max} mediana) 1-2 ore post-dose. C_{max} plasmatica ed AUC di canagliflozin aumentano in maniera proporzionale alla dose nel range da 50 a 300 mg. L'emivita terminale apparente ($t_{1/2}$) (espressa come media \pm deviazione standard) era di $10,6 \pm 2,13$ ore e di $13,1 \pm 3,28$ ore per le dosi di 100 e 300 mg, rispettivamente. Lo *steady-state* è stato raggiunto dopo 4-5 giorni con la mono-somministrazione giornaliera di canagliflozin da 100 a 300 mg. Canagliflozin non mostra una farmacocinetica tempo-dipendente e l'accumulo plasmatico arriva al 36% dopo dosi multiple di 100 mg e 300 mg.

Assorbimento

La biodisponibilità media assoluta di canagliflozin è approssimativamente del 65%. La co-somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi non ha effetto sulla farmacocinetica di canagliflozin; pertanto, canagliflozin può essere assunto con o senza il cibo (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione (V_d) di canagliflozin allo *steady-state* dopo una singola infusione endovenosa in soggetti sani era di 119 litri, suggerendo una vasta distribuzione nei tessuti. Canagliflozin si lega in modo importante alle proteine plasmatiche (99%), principalmente all'albumina. Il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni plasmatiche di canagliflozin. Il legame alle proteine plasmatiche non è alterato in modo significativo nei pazienti con compromissione renale o epatica.

Biotrasformazione

La *O*-glucuronidazione è la principale via metabolica di eliminazione di canagliflozin, operata principalmente da UGT1A9 e UGT2B4 che producono due metaboliti inattivi *O*-glucuronidati. Nell'uomo il metabolismo di canagliflozin mediato dal CYP3A4 (ossidativo) è minimo (circa il 7%).

Negli studi *in vitro*, canagliflozin non ha inibito i citocromi P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, o CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, nè indotto CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 a concentrazioni maggiori di quelle terapeutiche. Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti sul CYP3A4 *in vivo* (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

Dopo una singola dose orale di [¹⁴C] canagliflozin nei soggetti sani, il 41,5%, 7,0% e 3,2% della dose radioattiva somministrata è stata ritrovata nelle feci rispettivamente come canagliflozin, un metabolita idrossilato e un metabolita *O*-glucuronide. La circolazione enteroepatica di canagliflozin è trascurabile.

Circa il 33% della dose radioattiva somministrata è stata escreta nell'urina, principalmente come metaboliti *O*-glucuronide (30,5%). Meno dell'1% della dose è escreto come canagliflozin immodificato nell'urina. La *clearance* renale di canagliflozin 100 e 300 mg va da 1,30 mL/min a 1,55 mL/min.

Canagliflozin è una sostanza a lenta eliminazione, con una *clearance* sistemica media di circa 192 mL/min dopo somministrazione endovenosa nei soggetti sani.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale

Uno studio in aperto a singola dose ha valutato la farmacocinetica di canagliflozin 200 mg nei soggetti con vari gradi di compromissione renale (classificato in base alla CrCl con l'equazione di Cockcroft-Gault) in confronto a soggetti sani. Lo studio includeva 8 soggetti con funzione renale normale (CrCl ≥ 80 mL/min), 8 soggetti con compromissione renale lieve (CrCl da 50 mL/min a < 80 mL/min), 8 soggetti con compromissione renale moderata (CrCl da 30 a < 50 mL/min), 8 soggetti con compromissione renale grave (CrCl < 30 mL/min) e anche 8 soggetti con ESRD in emodialisi.

La C_{max} di canagliflozin è risultata moderatamente aumentata del 13%, 29% e 29% rispettivamente nei soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e grave, ma non nei soggetti emodializzati. Rispetto ai soggetti sani, l'AUC plasmatica di canagliflozin era aumentata di circa il 17%, 63% e 50% rispettivamente nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata e grave, ma era simile per i soggetti ESRD e i soggetti sani.

La rimozione di canagliflozin con emodialisi è trascurabile.

Pazienti con compromissione epatica

Rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale, i rapporti delle medie geometriche per C_{max} e AUC_{∞} di canagliflozin erano del 107% e 110% nei soggetti in classe Child-Pugh A (compromissione epatica lieve) e del 96% e 111% nei soggetti in classe Child-Pugh B (compromissione epatica moderata) dopo somministrazione di una singola dose di 300 mg di canagliflozin.

Queste differenze non sono considerate clinicamente significative.

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

In base a un'analisi di farmacocinetica di popolazione, l'età non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di canagliflozin (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi per caratterizzare la farmacocinetica di canagliflozin nei pazienti pediatrici.

Altre popolazioni speciali

Farmacogenetica

Sia UGT1A9 e UGT2B4 sono soggetti a polimorfismi genetici. In una analisi aggregata di dati clinici, è stato osservato un aumento dell'AUC di canagliflozin del 26% nei portatori di UGT1A9*1/*3 e del 18% nei portatori di UGT2B4*2/*2. Non ci si aspetta che questi aumenti dell'esposizione di canagliflozin siano clinicamente rilevanti. L'effetto sugli omozigoti (UGT1A9*3/*3, frequenza < 0,1%) è probabilmente più marcato ma non è stato studiato.

Genere, razza/etnia o indice di massa corporea non hanno avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di canagliflozin in un'analisi di farmacocinetica di popolazione.

METFORMINA

Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina cloridrato compressa, la C_{max} è raggiunta in circa 2,5 ore (T_{max}). La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina cloridrato da 500 mg o 850 mg è circa del 50-60% in soggetti sani. Dopo una dose orale la frazione non assorbita che si ritrova nelle feci risulta del 20-30%.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile ed incompleto. Si presume che la farmacocinetica di assorbimento di metformina sia non-lineare.

Alle dosi e secondo la posologia raccomandate di metformina, le concentrazioni plasmatiche dello stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a 1 microgrammo/ml. Negli studi clinici controllati, la C_{max} non ha superato i 5 microgrammi/ml, anche alle dosi massime.

Il cibo diminuisce la porzione e ritarda leggermente l'assorbimento di metformina. A seguito della somministrazione di una compressa da 850 mg, la concentrazione plasmatica al picco è risultata del 40% inferiore, l'AUC si è ridotta del 25% e il tempo al picco della concentrazione plasmatica si è prolungato di 35 minuti. Non è nota la rilevanza clinica di questa diminuzione.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è minore rispetto al picco plasmatico e compare approssimativamente con la stessa tempistica. Gli eritrociti rappresentano con estrema probabilità un compartimento di distribuzione secondario. Il V_d medio è risultato variabile tra 63 e 276 litri.

Biotrasformazione

La metformina viene escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

Eliminazione

La *clearance* renale della metformina è > 400 ml/min ed indica che la metformina cloridrato viene eliminata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. A seguito di una dose orale, l'emivita apparente terminale di eliminazione è di circa 6,5 ore.

Quando la funzione renale è compromessa, la *clearance* renale è diminuita in proporzione a quella della creatinina e quindi l'emivita di eliminazione è prolungata, con il conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma.

Popolazione pediatrica

Studio a dose singola: dopo dosi singole di metformina cloridrato 500 mg, i pazienti pediatrici hanno mostrato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato negli adulti sani.

Studio a dosi multiple: i dati sono ristretti ad un solo studio. Dopo dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici il picco di C_{max} e AUC_{0-t} erano ridotti rispettivamente di circa 33% e 40 %, rispetto ai diabetici adulti che hanno ricevuto dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Dato che la dose è titolata singolarmente sulla base del controllo glicemico, questo dato è di rilevanza clinica limitata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Canagliflozin

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Canagliflozin non ha mostrato effetti sulla fertilità e sullo sviluppo iniziale dell'embrione nei ratti esposti a dosi fino a 19 volte superiori alla dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD).

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti, sono stati osservati dei ritardi nell'ossificazione delle ossa del metatarso ad esposizioni sistemiche 73 volte e 19 volte più alte rispetto l'esposizione clinica alle dosi di 100 mg e 300 mg. Non è noto se i ritardi dell'ossificazione possono essere attribuiti agli effetti di canagliflozin sull'omeostasi del calcio osservati nei ratti adulti.

In uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale, canagliflozin somministrato in ratti femmina dal giorno 6 di gestazione al giorno 20 di allattamento ha provocato aumenti di peso corporeo nella prole maschile e femminile a dosi tossiche per le madri > 30 mg/kg/die (esposizioni a canagliflozin \geq 5,9 volte superiori a quella della MHRD). La tossicità materna era limitata a una diminuita crescita del peso corporeo.

Uno studio condotto sui ratti giovani, ai quali è stato somministrato canagliflozin dal giorno 1 al giorno 90 postnatale, non ha mostrato un aumento della sensibilità rispetto agli effetti osservati nei ratti adulti. Tuttavia, è stata osservata la dilatazione delle pelvi renali con un livello senza effetti avversi osservabili (NOEL) ad esposizioni, rispettivamente, 2,4 volte e 0,6 volte l'esposizione clinica alle dosi di 100 mg e 300 mg, e non vi è stata inversione completa entro il periodo di recupero di circa un mese. Riscontri renali persistenti nei ratti giovani possono essere probabilmente attribuiti alla ridotta capacità del rene in sviluppo del ratto a gestire gli aumentati volumi di urina dovuti a canagliflozin, in quanto la maturazione funzionale del rene del ratto continua fino alle 6 settimane di età.

In uno studio di 2 anni, canagliflozin non ha aumentato l'incidenza di tumori in topi maschi e femmine alle dosi di 10, 30 e 100 mg/kg. La dose più alta di 100 mg/kg, ha causato un'AUC fino a 14 volte quella dopo esposizione alla dose clinica di 300 mg. Canagliflozin ha aumentato l'incidenza di tumori nelle cellule di Leydig testicolari nei ratti maschi a tutte le dosi testate (10, 30 e 100 mg/kg); la dose più bassa, di 10 mg/kg, ha prodotto un'AUC di circa 1,5 volte l'esposizione alla dose clinica di 300 mg. Dosi alte di canagliflozin (100 mg/kg) in ratti maschi e femmine hanno aumentato l'incidenza di feocromocitomi e tumori renali tubulari. La NOEL di 30 mg/kg/die per feocromocitomi e tumori renali tubulari è circa 4,5 volte l'AUC dopo esposizione alla dose clinica giornaliera di 300 mg. Sulla base degli studi preclinici e clinici meccanicistici, i tumori alle cellule di Leydig, quelli renali tubulari e il feocromocitoma sono considerati ratto-specifici. I tumori renali tubulari e i feocromocitomi indotti da canagliflozin nei ratti sembrano essere causati da malassorbimento dei carboidrati in conseguenza dell'attività inibitoria intestinale su SGLT1 da parte di canagliflozin nell'intestino dei ratti; gli studi clinici meccanicistici non hanno dimostrato malassorbimento dei carboidrati nell'uomo a dosi di canagliflozin fino a 2 volte la dose massima clinicamente raccomandata. I tumori alle cellule di Leydig sono associati ad un aumento dell'ormone luteinizzante (LH), che è un meccanismo noto di formazione del tumore a cellule di Leydig nel ratto. In uno studio clinico di 12 settimane non c'è stato incremento di LH non stimolato nei pazienti di sesso maschile trattati con canagliflozin.

Metformina

Dati preclinici relativi a metformina basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva, non rivelano particolari rischi per l'uomo.

Valutazione del rischio ambientale: non è previsto alcun impatto ambientale dall'uso clinico di entrambe le sostanze attive, canagliflozin o metformina, presenti in Vokanamet.

Canagliflozin/Metformina

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti, metformina da sola (300 mg/kg/giorno) ha causato ossificazione assente/incompleta, mentre con canagliflozin da solo (60 mg/kg/giorno) non si sono avuti effetti. Quando è stato somministrato canagliflozin/metformina alla dose 60/300 mg/kg/giorno (livelli di esposizione pari a 11 e 13 volte l'esposizione clinica per canagliflozin e metformina, rispettivamente, alle dosi 300/2000 mg), gli effetti sono stati più pronunciati rispetto alla sola metformina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Ipromellosa
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

Film di rivestimento

50 mg/1000 mg:
Macrogol (3350)
Alcol polivinilico
Talco
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in HDPE con chiusura a prova di bambino, sigillo ad induzione e dessiccante.
I flaconi contengono 20 o 60 compresse rivestite con film.

Confezioni:

1 x 20 compresse rivestite con film
1 x 60 compresse rivestite con film
180 (3 x 60) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/918/004 (20 compresse)
EU/1/14/918/005 (60 compresse)
EU/1/14/918/006 (180 compresse)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 23 Aprile 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vokanamet 150 mg/850 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 150 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa giallo chiaro, a forma di capsula, lunga 21 mm, a rilascio immediato e rivestita con film, contrassegnata con "CM" su un lato e "418" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vokanamet è indicato nei pazienti adulti a partire da 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta ed all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico:

- nei pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina in monoterapia
- nei pazienti con la loro dose massima tollerata di metformina con altri medicinali ipoglicemizzanti, incluso l'insulina, quando questi non forniscono un adeguato controllo glicemico (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse terapie aggiuntive)
- nei pazienti già trattati in precedenza con l'associazione canagliflozin e metformina in compresse separate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose della terapia ipoglicemizzante con Vokanamet deve essere individuata sulla base del regime di trattamento attuale del paziente, dell'efficacia e della tollerabilità usando la dose giornaliera raccomandata di 100 mg o 300 mg di canagliflozin e senza superare la dose massima giornaliera raccomandata di metformina per via orale.

Per i pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina

Per i pazienti non adeguatamente controllati con metformina, la dose iniziale raccomandata di Vokanamet deve fornire canagliflozin alla dose di 50 mg due volte al giorno più la dose di metformina già assunta o la dose più vicina a quella terapeuticamente appropriata. Per i pazienti che tollerano una dose di Vokanamet contenente 50 mg di canagliflozin che necessitano di un più stretto controllo glicemico, la dose può essere aumentata a Vokanamet contenente 150 mg di canagliflozin due volte al giorno (vedere di seguito e paragrafo 4.4).

Per i pazienti che passano dalle compresse separate di canagliflozin e metformina

Per i pazienti che passano dalle compresse separate di canagliflozin e metformina, Vokanamet deve essere iniziato alla stessa dose giornaliera totale di canagliflozin e metformina già assunti in precedenza o alla dose di metformina più vicina alla dose terapeuticamente appropriata.

L'aumento graduale della dose con canagliflozin (aggiunta alla dose ottimale di metformina) deve essere presa in considerazione prima che il paziente passi a Vokanamet.

Nei pazienti che tollerano Vokanamet contenente 50 mg di canagliflozin e che necessitano un più stretto controllo glicemico, si può considerare l'aumento della dose a Vokanamet contenente 150 mg di canagliflozin.

Deve essere prestata attenzione quando si aumenta la dose di Vokanamet contenente da 50 mg a 150 mg di canagliflozin nei pazienti di età ≥ 75 anni, nei pazienti con nota patologia cardiovascolare o negli altri pazienti per i quali la diuresi iniziale indotta da canagliflozin rappresenta un rischio (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con evidenza di deplezione di volume intravascolare si raccomanda di correggere questa condizione prima di iniziare Vokanamet (vedere paragrafo 4.4).

Quando Vokanamet è impiegato come terapia aggiuntiva ad insulina o ad un secretagogo dell'insulina (ad es. sulfonilurea), si può considerare una dose inferiore di insulina o del secretagogo per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Siccome la metformina viene eliminata in parte dai reni ed i pazienti anziani hanno maggiore probabilità di avere una ridotta funzionalità renale, Vokanamet deve essere usato con cautela con l'aumentare dell'età. È necessaria una regolare valutazione della funzionalità renale come supporto alla prevenzione dell'acidosi lattica associata alla metformina, in particolare nei pazienti anziani. Si deve considerare il rischio di deplezione di volume associato a canagliflozin (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Pazienti con compromissione renale

Per i pazienti con una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) da 60 mL/min/1,73 m² a < 90 mL/min/1,73 m² o *clearance* della creatinina (CrCl) da 60 mL/min a < 90 mL/min, non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Vokanamet non deve essere impiegato nei pazienti con compromissione renale moderata o grave (eGFR < 60 mL/min/1,73 m² o CrCl < 60 mL/min) a causa del principio attivo metformina (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Vokanamet non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica a causa della presenza del principio attivo metformina (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Non vi è esperienza clinica con Vokanamet nei pazienti con compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Vokanamet nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale

Vokanamet deve essere assunto per via orale due volte al giorno con un pasto per ridurre gli effetti indesiderati gastrointestinali associati alla metformina. Le compresse devono essere deglutite intere.

Se viene dimenticata una dose, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda a meno che non sia quasi l'ora di prendere la dose successiva, in questo caso il paziente deve saltare la dose dimenticata e prendere la dose successiva del medicinale come regolarmente programmato.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Chetoacidosi diabetica, precoma diabetico;
- Compromissione renale moderata e grave (pazienti con eGFR < 60 mL/min/1.73 m² o CrCl < 60 mL/min), (vedere paragrafi 4.2 e 4.4);
- Condizioni acute con potenziale alterazione della funzionalità renale come: disidratazione, grave infezione, shock (vedere paragrafo 4.4);
- Patologia acuta o cronica che può causare ipossia tissutale come: insufficienza cardiaca o respiratoria, recente infarto del miocardio, shock;
- Compromissione epatica, intossicazione acuta da alcol, alcolismo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generale

Vokanamet non è stato studiato nei pazienti con diabete di tipo 1 e quindi non è raccomandato per l'uso in questi pazienti.

Acidosi lattica

L'acidosi lattica è una complicanza metabolica rara ma grave (elevata mortalità in assenza di trattamento tempestivo), che può insorgere a causa dell'accumulo di metformina. Casi di acidosi lattica segnalati in pazienti trattati con metformina si sono verificati principalmente nei pazienti diabetici con insufficienza renale importante. L'incidenza dell'acidosi lattica può e deve essere ridotta valutando anche altri fattori di rischio associati come controllo del diabete inadeguato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcol, compromissione epatica e qualsiasi condizione associata all'ipossia.

Diagnosi

Deve essere considerato il rischio di acidosi lattica nel caso di segni non specifici come crampi muscolari con disturbi digestivi come dolore addominale e grave astenia.

Questo può essere seguito da dispnea acidotica, dolore addominale, ipotermia e coma. I risultati di laboratorio di valore diagnostico sono pH ematico ridotto, livelli di lattato plasmatico superiori a 5 mmol/L ed un aumentato deficit anionico nel rapporto lattato/piruvato. Se si sospetta acidosi metabolica, deve essere sospeso il trattamento con il medicinale ed il paziente deve essere immediatamente ricoverato (vedere paragrafo 4.9).

I medici devono allertare i pazienti sul rischio e sui sintomi dell'acidosi lattica.

Funzionalità renale

Siccome la metformina è escreta dal rene, e l'accumulo di metformina può condurre ad acidosi lattica, l'eGFR o la *clearance* della creatinina devono essere determinati prima dell'inizio del trattamento e, successivamente, in maniera regolare:

- almeno una volta l'anno nei pazienti con funzionalità renale normale
- almeno da due a quattro volte l'anno nei pazienti con eGFR (*clearance della creatinina*) al limite inferiore alla norma e nei pazienti anziani.

La riduzione della funzionalità renale nei pazienti anziani è un fenomeno frequente ed asintomatico. Deve essere prestata particolare cautela quando la funzionalità renale può essere compromessa; ad esempio quando si inizia una terapia antiipertensiva o una terapia con diuretici e quando si inizia il trattamento con un medicinale anti-infiammatorio non steroideo (FANS).

Somministrazione di mezzi di contrasto iodati

La somministrazione endovenosa degli agenti di contrasto iodati nelle indagini radiologiche può condurre ad insufficienza renale. Questo può indurre accumulo di metformina che può aumentare il rischio di acidosi lattica. Vokanamet deve essere interrotto prima o nello stesso momento dell'esame, non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzionalità renale è stata rivalutata e risultata nella norma (vedere paragrafo 4.5).

Chirurgia

Poichè Vokanamet contiene metformina, la terapia deve essere interrotta 48 ore prima dell'intervento di chirurgia elettiva in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima delle 48 ore successive all'intervento o alla ripresa della nutrizione orale e solo se è stata stabilita una normale funzionalità renale.

Uso nei pazienti a rischio di reazioni avverse correlate a deplezione di volume

A causa del suo meccanismo d'azione, canagliflozin, aumentando l'escrezione urinaria di glucosio (UGE) induce una diuresi osmotica che può ridurre il volume intravascolare e diminuire la pressione arteriosa (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici controllati di canagliflozin, sono stati osservati aumenti delle reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica o ipotensione) più comunemente con la dose giornaliera di 300 mg di canagliflozin e si sono verificati più frequentemente nei primi tre mesi (vedere paragrafo 4.8).

Deve essere usata cautela nei pazienti per i quali un calo della pressione sanguigna indotto da canagliflozin potrebbe rappresentare un rischio, come pazienti con malattie cardiovascolari note, pazienti in terapia anti-ipertensiva con una storia di ipotensione, pazienti in terapia con diuretici o pazienti anziani (≥ 65 anni di età) (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

A causa della deplezione di volume, generalmente si osservano piccole diminuzioni medie dell'eGFR entro le prime 6 settimane dall'inizio del trattamento con canagliflozin. Nei pazienti sensibili a maggiori riduzioni del volume intravascolare, come descritto sopra, a volte si osservano diminuzioni di eGFR maggiori ($> 30\%$), che successivamente migliorano, ed è infrequente che richiedano interruzione del trattamento con canagliflozin (vedere paragrafo 4.8).

Si deve consigliare ai pazienti di riferire i sintomi della deplezione di volume. L'uso di canagliflozin non è raccomandato nei pazienti che ricevono diuretici dell'ansa (vedere paragrafo 4.5) o con deplezione di volume, ad esempio, per una malattia acuta (come patologie gastrointestinali).

Per i pazienti che ricevono Vokanamet, in caso di condizioni intercorrenti che possono portare a deplezione di volume (come le malattie gastrointestinali), è raccomandato un attento monitoraggio dello stato del volume (ad es. esame fisico, misurazioni della pressione arteriosa, test di laboratorio compresi i test di funzionalità renale), e degli elettroliti nel siero. L'interruzione temporanea del trattamento con Vokanamet può essere considerata per i pazienti che sviluppano deplezione di volume mentre sono in terapia con Vokanamet, fino a quando la condizione risulti ristabilita. In caso di interruzione, si deve considerare un monitoraggio più frequente della glicemia.

Chetoacidosi diabetica

Sono stati riportati rari casi di chetoacidosi diabetica (DKA), compresi casi potenzialmente pericolosi per la vita, in studi clinici e post-marketing in pazienti trattati con inibitori SGLT2, tra cui canagliflozin. In diversi casi, la condizione clinica si è presentata in maniera atipica, con valori di glucosio nel sangue solo moderatamente aumentati, inferiori a 14 mmol / l (250 mg / dl). Non è noto se la DKA ha più probabilità di verificarsi con dosi più elevate di canagliflozin.

Il rischio di chetoacidosi diabetica deve essere considerato in caso di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolori addominali, sete eccessiva, difficoltà di respirazione, confusione, stanchezza insolita o sonnolenza. I pazienti devono essere immediatamente valutati per chetoacidosi se si verificano questi sintomi, indipendentemente dal livello di glucosio nel sangue.

Nei pazienti in cui la DKA si sospetta o viene diagnosticata, il trattamento con Vokanamet deve essere interrotto immediatamente.

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che sono ricoverati in ospedale per interventi di chirurgia maggiore o gravi malattie acute. In entrambi i casi, il trattamento con Vokanamet può essere ripreso una volta che le condizioni del paziente si sono nuovamente stabilizzate.

Prima di iniziare il trattamento con Vokanamet devono essere considerati quei fattori nella storia del paziente che possono predisporre a chetoacidosi.

I pazienti che possono essere ad alto rischio di chetoacidosi sono pazienti con una bassa funzionalità della riserva delle cellule beta (ad esempio diabetici di tipo 2 con basso C-peptide o diabete autoimmune latente negli adulti (LADA), o pazienti con una storia di pancreatite), pazienti con condizioni che portano a una limitata assunzione di cibo o grave disidratazione, pazienti per i quali le dosi di insulina sono ridotte e pazienti con incremento del fabbisogno insulinico a causa di malattia acuta, intervento chirurgico o abuso di alcool. Gli inibitori SGLT2 devono essere usati con cautela in questi pazienti.

Non è raccomandato iniziare nuovamente il trattamento con gli inibitori SGLT2 in pazienti con precedente diagnosi di chetoacidosi diabetica mentre erano in trattamento con inibitori SGLT2, a meno che un altro chiaro fattore scatenante sia stato identificato e risolto.

La sicurezza e l'efficacia di canagliflozin nei pazienti con diabete di tipo 1 non sono state accertate e Vokanamet non deve essere utilizzato per il trattamento di pazienti affetti da diabete di tipo 1. Dati limitati provenienti da studi clinici suggeriscono che la DKA si verifica con frequenza "comune" quando i pazienti con diabete di tipo 1 vengono trattati con inibitori SGLT2.

Ematocrito elevato

Con il trattamento con canagliflozin è stato osservato un aumento dell'ematocrito (vedere paragrafo 4.8); pertanto, si raccomanda cautela nei pazienti con livelli di ematocrito già elevati.

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

I pazienti anziani possono presentare un rischio maggiore di deplezione di volume, hanno maggiore probabilità di essere in trattamento con diuretici e di avere una funzione renale compromessa. Nei pazienti di età ≥ 75 anni è stata riportata un'incidenza più elevata di reazioni avverse associate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione). Inoltre, in questi pazienti sono state riportate maggiori diminuzioni di eGFR (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Infezioni micotiche genitali

Coerentemente con il meccanismo di inibizione del co-trasportatore del sodio-glucosio 2 (SGLT2) e con l'aumentata escrezione urinaria di glucosio (UGE), sono stati riportati negli studi clinici con canagliflozin casi di candidosi vulvovaginale nelle donne e balaniti o balanopostiti negli uomini (vedere paragrafo 4.8). I pazienti di entrambi i sessi con una storia di infezioni micotiche genitali avevano maggiore probabilità di sviluppare un'infezione. Balaniti e balanopostiti si sono verificate soprattutto in pazienti non circumcisi. In rari casi è stata riportata fimosi e talvolta è stata praticata la circoncisione. La maggior parte delle infezioni micotiche genitali sono guarite con trattamenti antifungini topici, prescritti dal medico o di automedicazione, continuando la terapia con Vokanamet.

Insufficienza cardiaca

L'esperienza nella classe III New York Heart Association (NYHA) è limitata, e non c'è esperienza di studi clinici con canagliflozin nella classe IV NYHA.

Parametri urinari di laboratorio

Dato il meccanismo d'azione di canagliflozin, i pazienti che assumono Vokanamet risulteranno positivi al test per il glucosio nell'urina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione farmacocinetica con Vokanamet; tuttavia, tali studi sono stati condotti con i singoli principi attivi (canagliflozin e metformina). La co-somministrazione di canagliflozin (300 mg una volta al giorno) e metformina (2000 mg una volta al giorno) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di canagliflozin o metformina.

CANAGLIFLOZIN

Interazioni farmacodinamiche

Diuretici

L'effetto di canagliflozin può sommarsi all'effetto dei diuretici e aumentare il rischio di disidratazione e ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

Non è raccomandato l'uso di canagliflozin nei pazienti che assumono diuretici dell'ansa.

Insulina e secretagoghi dell'insulina

L'insulina ed i secretagoghi dell'insulina, come le sulfoniluree, possono causare ipoglicemia. Pertanto può essere necessario somministrare una dose inferiore di insulina o di secretagogo per ridurre il rischio di ipoglicemia quando si usano in associazione a Vokanamet (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su canagliflozin

Canagliflozin viene metabolizzato principalmente attraverso la coniugazione con glucuronide mediata dalla UDP glucuronosil-transferasi 1A9 (UGT1A9) e 2B4 (UGT2B4). Canagliflozin è trasportato dalla glicoproteina-P (P-gp) e dalla proteina della resistenza del cancro al seno (BCRP).

Gli induttori enzimatici (come l'erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*], rifampicina, barbiturici, fenitoina, carbamazepina, ritonavir, efavirenz) possono determinare una riduzione dell'esposizione a canagliflozin. In seguito alla somministrazione concomitante di canagliflozin e rifampicina (un induttore di vari trasportatori attivi ed enzimi che metabolizzano i farmaci), sono state osservate riduzioni del 51% e 28% rispettivamente dell'esposizione sistemica (area sottesa alla curva, AUC) e della concentrazione di picco (C_{max}) di canagliflozin. Questa riduzione di esposizione a canagliflozin può diminuirne l'efficacia.

Se un induttore combinato di questi enzimi UGT e proteine di trasporto deve essere somministrato insieme a canagliflozin, è appropriato monitorare il controllo glicemico per valutare la risposta a canagliflozin. Se un induttore di questi enzimi UGT deve essere co-somministrato a canagliflozin, deve essere considerato un aumento della dose a 150 mg di Vokanamet due volte al giorno se i pazienti tollerano al momento canagliflozin 50 mg due volte al giorno e richiedono un controllo glicemico addizionale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Colestiramina può potenzialmente ridurre l'esposizione a canagliflozin. La dose di canagliflozin deve avvenire almeno 1 ora prima o 4-6 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari per minimizzare la possibile interferenza con il loro assorbimento.

Studi di interazione suggeriscono che la farmacocinetica di canagliflozin non è alterata da metformina, idroclorotiazide, contraccettivi orale (etinilestradiolo e levonorgestrol), ciclosporina e/o probenecid.

Effetti di canagliflozin su altri medicinali

Digossina

La combinazione di canagliflozin 300 mg una volta al giorno per 7 giorni con una singola dose di 0,5 mg di digossina seguita da 0,25 mg/die per 6 giorni ha determinato un incremento del 20% dell'AUC e del 36% della C_{max} della digossina, probabilmente dovuti all'inibizione della P-gp. È stata osservata in

in vitro una inibizione della P-gp da parte di canagliflozin. I pazienti che assumono digossina o altri glicosidi cardiaci (ad es. digitossina) devono essere monitorati in modo appropriato.

Dabigatran

Non è stato studiato l'effetto della somministrazione concomitante di canagliflozin (un debole inibitore della P-gp) su dabigatran etexilato (un substrato della P-gp). Siccome le concentrazioni di dabigatran possono aumentare in presenza di canagliflozin, deve essere effettuato un monitoraggio (per segni di sanguinamento o anemia) quando dabigatran è associato a canagliflozin.

Simvastatina

La combinazione di canagliflozin 300 mg una volta al giorno per 6 giorni con una singola dose di 40 mg di simvastatina (substrato del CYP3A4) ha determinato un incremento del 12% dell'AUC e del 9% della C_{max} della simvastatina, e un incremento del 18% dell'AUC e del 26% della C_{max} della simvastatina acida. L'aumentata esposizione a simvastatina e simvastatina acida non è considerata clinicamente rilevante.

Non può essere esclusa l'inibizione di BCRP da parte di canagliflozin ad un livello intestinale e può quindi verificarsi l'aumento dell'esposizione per i medicinali trasportati da BCRP ad esempio alcune statine come rosuvastatina e alcuni medicinali anti cancro.

Negli studi di interazione, canagliflozin allo *steady-state* non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di metformina, contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrol), glibenclamide, paracetamolo, idroclorotiazide o warfarina.

Interferenza con farmaco/test di laboratorio

Saggio 1,5-AG

Gli aumenti nell'escrezione urinaria di glucosio con canagliflozin possono erroneamente abbassare i livelli di 1,5-anidroglicucitolo (1,5-AG) e rendere le misurazioni di 1,5-AG inaffidabili per la valutazione del controllo glicemico. Pertanto, saggi di 1,5-AG non devono essere usati per la valutazione del controllo glicemico nei pazienti che assumono Vokanamet. Per ulteriori dettagli, può essere consigliabile contattare il produttore specifico dei saggi di 1,5-AG.

METFORMINA

Associazioni non raccomandate

Alcool

C'è un aumentato rischio di acidosi lattica nell'intossicazione acuta da alcool (particolarmente in caso di digiuno, malnutrizione o insufficienza epatica) a causa della presenza del principio attivo metformina di Vokanamet (vedere paragrafo 4.4). Deve essere evitato il consumo di alcool o di medicinali contenenti alcool.

Mezzi di contrasto iodati

La somministrazione endovenosa di mezzi di contrasto iodati nelle indagini radiologiche può portare ad insufficienza renale che comporta accumulo di metformina e rischio di acidosi lattica. Pertanto, Vokanamet deve essere interrotto prima o al momento dell'esame radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata normale (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali cationici

I medicinali cationici eliminati tramite secrezione tubulare renale (es. cimetidina) possono interagire con la metformina perché competono con gli stessi sistemi di trasporto tubulare renale. Uno studio condotto su sette volontari normali sani ha dimostrato che la cimetidina, somministrata alla dose di 400 mg due volte al giorno, aumentava l'AUC della metformina del 50% e il C_{max} dell'81%. Pertanto, devono essere considerati un attento monitoraggio del

controllo glicemico, un aggiustamento della dose entro la posologia raccomandata e variazioni nel trattamento diabetico in caso di co-somministrazione di medicinali cationici eliminati tramite secrezione tubulare renale (vedere paragrafi 4.4 and 5.1).

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Glucocorticoidi (somministrati per via sistemica e locale), beta-2-agonisti e diuretici possiedono attività iperglicemizzante intrinseca. Il paziente ne deve essere informato e deve essere effettuato con maggiore frequenza il monitoraggio del glucosio ematico, particolarmente all'inizio del trattamento con tali medicinali. Se necessario, la dose dei medicinali ipoglicemizzanti deve essere aggiustata durante la terapia concomitante e al momento della sua interruzione.

A causa della loro possibilità di diminuire la funzionalità renale, i diuretici (soprattutto i diuretici dell'ansa) possono aumentare il rischio di acidosi lattica associata alla metformina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di canagliflozin da solo o Vokanamet nelle donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Un numero limitato di dati sull'uso di metformina nelle donne in gravidanza non indica un aumento di rischio di malformazioni congenite. Gli studi sugli animali con metformina non indicano effetti dannosi per la gravidanza, lo sviluppo embrionale o fetale, il parto o lo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Vokanamet non deve essere usato durante la gravidanza. Quando la gravidanza è accertata, il trattamento con Vokanamet deve essere interrotto.

Allattamento

Non sono stati condotti studi sugli animali in allattamento con le sostanze attive combinate di Vokanamet. Non è noto se canagliflozin e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di canagliflozin/metaboliti nel latte, nonché effetti farmacologicamente mediati nella progenie allattata e nei ratti giovani esposti a canagliflozin (vedere paragrafo 5.3). Metformina è escreta nel latte materno umano in piccole quantità. Il rischio per i neonati/bambini non può essere escluso. Vokanamet non deve essere usato durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

Non è stato studiato l'effetto di Vokanamet sulla fertilità nella specie umana. Non si sono osservati effetti di canagliflozin sulla fertilità negli studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vokanamet non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere avvisati del rischio di ipoglicemia quando Vokanamet è usato in terapia aggiuntiva con insulina o un secretagogo dell'insulina, e del rischio elevato di reazioni avverse correlate alla deplezione di volume intravascolare, come capogiri posturali (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

CANAGLIFLOZIN

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di canagliflozin è stata valutata in 10.285 pazienti con diabete di tipo 2, che comprendevano 5.151 pazienti trattati con canagliflozin in associazione a metformina. In aggiunta, è stato condotto uno studio clinico di fase 2, in doppio cieco di 18-settimane, controllato con placebo con una dose di due volte al giorno (canagliflozin 50 mg o 150 mg come terapia aggiuntiva con metformina 500 mg) in 279 pazienti nei quali 186 pazienti erano trattati con canagliflozin come terapia aggiuntiva con metformina.

La valutazione primaria di sicurezza e tollerabilità è stata condotta in un'analisi aggregata (n = 2.313) di quattro studi clinici della durata di 26 settimane controllati con placebo (in monoterapia e in terapia aggiuntiva con metformina, metformina e una sulfonilurea, metformina e pioglitazone). Le reazioni avverse riportate più comunemente durante il trattamento erano ipoglicemia quando associato ad insulina o una sulfonilurea, candidosi vulvovaginale, infezione del tratto urinario e poliuria o pollachiuria (cioè minzione frequente). In questi studi le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento in $\geq 0,5\%$ di tutti i pazienti trattati con canagliflozin sono state candidosi vulvovaginale (0,7% delle pazienti donne) e balanite o balanopostite (0,5% dei pazienti uomini). Altre analisi della sicurezza (compresi i dati a lungo termine) utilizzando i dati dell'intero programma di studi di canagliflozin (studi controllati con placebo e con farmaco attivo) sono state condotte per valutare le reazioni avverse riportate in modo da identificare le reazioni avverse (vedere tabella 1) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

L'elenco delle reazioni avverse nella Tabella 1 si basa sull'analisi di quattro studi condotti per 26 settimane controllati con placebo (n = 2.313) descritti sopra. Nella tabella sono anche riportate le reazioni avverse provenienti dall'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse elencate sotto sono classificate secondo la frequenza e la classificazione per organi e sistemi (SOC). Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Tabella delle reazioni avverse (MedDRA) provenienti dagli studi controllati con placebo^a e dall'esperienza post-marketing

Classificazione per organi e sistemi Frequenza	Reazione avversa
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
molto comune	Ipoglicemia in associazione a insulina o sulfonilurea
non comune	Disidratazione*
raro	Chetoacidosi diabetica**
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
non comune	Capogiri posturali*, Sincope*
<i>Patologie vascolari</i>	
non comune	Ipotensione*, Ipotensione ortostatica*
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
comune	Stipsi, Sete ^b , Nausea
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
non comune	Rash ^c , Orticaria
non nota	Angioedema ^d
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
non comune	Frattura ossea ^e

Patologie renali e urinarie	
comune	Poliuria o Pollachiuria ^f , Infezione del tratto urinario (pielonefrite e urosepsi sono stati riportati dall'esperienza post-marketing)
non comune	Insufficienza renale (principalmente in un quadro di ipovolemia)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
molto comune	Candidosi vulvovaginale ^{**·g}
comune	Balanite o balanopostite ^{**·h}
Esami diagnostici	
comune	Dislipidemia ⁱ , Ematocrito aumentato ^{**·j}
non comune	Creatinina ematica aumentata ^{**·k} , Urea ematica aumentata ^{**·l} , Potassio ematico aumentato ^{**·m} , Fosfato ematico aumentato ⁿ

* Correlate alla deplezione di volume; vedere paragrafo 4.4.

** Vedere paragrafo 4.4.

^a I profili dei dati di sicurezza dei singoli studi registrativi (inclusi studi nei pazienti con insufficienza renale moderata; pazienti anziani [≥ 55 anni a ≤ 80 anni]; pazienti con aumentato rischio CV) erano generalmente in linea con le reazioni avverse identificate in questa tabella.

^b Sete include i termini sete, bocca secca e polidipsia.

^c Rash include i termini rash eritematoso, rash generalizzato, rash maculare, rash maculopapulare, rash papulare, rash pruriginoso, rash pustolare e rash vescicolare.

^d Sulla base dell'esperienza post-marketing con canagliflozin.

^e Frattura ossea è stata riportata in 0,7% e 0,6% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 0,3% per il placebo. Per ulteriori informazioni vedere la sezione seguente relativa alla frattura ossea.

^f Poliuria o Pollachiuria include i termini poliuria, pollachiuria, minzione imperiosa, nicturia, e diuresi aumentata.

^g Candidosi vulvovaginale include i termini candidosi vulvovaginale, infezione micotica vulvovaginale, vulvovaginite, infezione vaginale, vulvite e infezione genitale micotica.

^h Balanite o balanopostite include i termini balanite, balanopostite, balanite da candida e infezione genitale fungina.

ⁱ Percentuale media aumenta dal basale per canagliflozin 100 mg e 300 mg *versus* placebo, rispettivamente, erano colesterolo totale 3,4% e 5,2% *versus* 0,9%; colesterolo HDL 9,4% e 10,3% *versus* 4,0%; colesterolo LDL 5,7% e 9,3% *versus* 1,3%; colesterolo non-HDL 2,2% e 4,4% *versus* 0,7%; trigliceridi 2,4% e 0,0% *versus* 7,6%.

^j Variazioni medie dal basale in ematocrito erano 2,4% e 2,5% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 0,0% per placebo.

^k Variazioni percentuali medie dal basale in creatinina erano 2,8% e 4,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 1,5 % per placebo.

^l Variazioni percentuali medie dal basale in azoto ureico nel sangue erano 17,1% e 18,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto al 2,7% per placebo.

^m Variazioni percentuali medie dal basale in potassio nel sangue erano 0,5% e 1,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 0,6% per placebo.

ⁿ Variazioni percentuali medie dal basale in fosfato nel sangue erano 3,6% e 5,1% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispetto a 1,5% per placebo.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse correlate alla deplezione di volume

Nell'analisi aggregata dei quattro studi clinici della durata di 26 settimane controllati con placebo, l'incidenza di tutte le reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione, disidratazione e sincope) era dell'1,2% per canagliflozin 100 mg, 1,3% per canagliflozin 300 mg e 1,1% per placebo. L'incidenza con canagliflozin nei due studi clinici con controllo attivo è stata simile ai farmaci di confronto.

Nello studio cardiovascolare specifico, in cui i pazienti erano generalmente più anziani e con una maggior frequenza di complicazioni del diabete, le incidenze delle reazioni avverse correlate alla deplezione di volume erano 2,8% con canagliflozin 100 mg, 4,6% con canagliflozin 300 mg, e 1,9% con placebo.

Per valutare i fattori di rischio di queste reazioni avverse è stata condotta un'analisi aggregata più ampia (N = 9.439) dei pazienti di otto studi clinici di fase 3 controllati, che includevano entrambe le dosi di canagliflozin. In questa analisi aggregata, i pazienti che assumevano diuretici dell'ansa, i pazienti con eGFR al basale da 30 mL/min/1,73 m² a < 60 mL/min/1,73 m², e i pazienti di età ≥ 75 anni hanno avuto generalmente incidenze maggiori di queste reazioni avverse. Per i pazienti che assumevano diuretici dell'ansa le incidenze erano 3,2% con canagliflozin 100 mg e 8,8% con canagliflozin 300 mg in confronto a 4,7% nel gruppo di controllo. Per i pazienti con eGFR al basale da 30 mL/min/1,73 m² a < 60 mL/min/1,73 m², le incidenze erano 4,8% con canagliflozin 100 mg e 8,1% con canagliflozin 300 mg in confronto a 2,6% nel gruppo di controllo. Nei pazienti di età ≥ 75 anni, le incidenze erano 4,9% con canagliflozin 100 mg e 8,7% con canagliflozin 300 mg in confronto a 2,6% nel gruppo di controllo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Nello studio cardiovascolare dedicato e nell'analisi aggregata più ampia, le interruzioni del trattamento dovute a reazioni avverse correlate alla deplezione di volume e le reazioni avverse gravi correlate alla deplezione di volume non erano aumentate con canagliflozin.

Ipoglicemia in terapia aggiuntiva con insulina o secretagoghi dell'insulina

La frequenza dell'ipoglicemia è stata bassa (circa 4%) in tutti i gruppi di trattamento, incluso il placebo, con canagliflozin in monoterapia o in aggiunta a metformina. Quando canagliflozin era associato alla terapia insulinica, l'ipoglicemia è stata osservata nel 49,3%, 48,2% e 36,8% dei pazienti trattati, rispettivamente, con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo; ipoglicemia grave si è verificata nell'1,8%, 2,7% e 2,5% dei pazienti trattati, rispettivamente, con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo. Quando canagliflozin era associato ad una sulfonilurea, l'ipoglicemia è stata osservata nel 4,1%, 12,5% e 5,8% dei pazienti trattati, rispettivamente, con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Infezioni micotiche genitali

Candidosi vulvovaginale (termine che comprende vulvovaginite e infezione micotica vulvovaginale) è stata riportata nel 10,4% e 11,4% delle pazienti trattate con canagliflozin 100 mg e canagliflozin 300 mg, rispettivamente, in confronto al 3,2% delle pazienti trattate con placebo. La maggior parte dei casi riportati di candidosi vulvovaginale sono comparsi durante i primi quattro mesi di trattamento con canagliflozin. Il 2,3% delle pazienti di sesso femminile che assumevano canagliflozin ha avuto più di una infezione. Complessivamente lo 0,7% di tutte le pazienti ha interrotto la somministrazione di canagliflozin a causa di candidosi vulvovaginale (vedere paragrafo 4.4).

Balanite o balanopostite da Candida sono state riportate nel 4,2% e 3,7% dei pazienti di sesso maschile trattati rispettivamente con canagliflozin 100 mg e canagliflozin 300 mg in confronto allo 0,6% nei pazienti trattati con placebo. Lo 0,9% dei pazienti maschi trattati con canagliflozin ha avuto più di una infezione. Complessivamente lo 0,5% dei pazienti di sesso maschile ha interrotto la somministrazione di canagliflozin a causa di balanite o balanopostite da Candida. In rare occasioni è stata riportata fimosi e talvolta è stata praticata la circoncisione (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni del tratto urinario

Sono state riportate più frequentemente infezioni del tratto urinario con canagliflozin 100 mg e 300 mg (5,9% versus 4,3%, rispettivamente) rispetto al 4,0% con placebo. La maggior parte delle infezioni era di grado da lieve a moderato, senza un aumento di reazioni avverse gravi. I soggetti hanno risposto ai trattamenti standard, continuando il trattamento con canagliflozin.

Frattura ossea

In uno studio cardiovascolare di 4.327 pazienti con noto o alto rischio di patologia cardiovascolare, le percentuali di incidenza di frattura ossea erano 1,6, 1,6 e 1,1 per 100 anni-paziente di esposizione a canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo, rispettivamente, con uno squilibrio iniziale delle fratture che si sono verificate entro le prime 26 settimane di terapia. In altri studi sul diabete di tipo 2 con canagliflozin, che hanno arruolato una popolazione diabetica in generale di circa 5.800 pazienti, non sono state osservate differenze nel rischio di fratture rispetto al controllo. Dopo 104 settimane di trattamento, canagliflozin non ha influenzato negativamente la densità minerale ossea.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

In una analisi aggregata di otto studi clinici controllati con placebo e controllati con attivo, il profilo di sicurezza nei pazienti anziani era generalmente consistente con quello nei pazienti più giovani. I pazienti di età ≥ 75 anni hanno avuto un'incidenza più elevata di reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (come capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione) con incidenze di 4,9%, 8,7% e 2,6% con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e nel gruppo di controllo, rispettivamente. Diminuzioni di eGFR (-3,6% e -5,2%) sono state riportate rispettivamente con canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispetto al gruppo di controllo (-3,0%) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Metformina

La Tabella 2 presenta le reazioni avverse riportate nei pazienti che hanno ricevuto metformina in monoterapia e che non sono state osservate nei pazienti che hanno ricevuto canagliflozin, classificate secondo la frequenza e la classificazione per sistemi e organi (SOC). Le frequenze si basano sulle informazioni disponibili dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della metformina.

Tabella 2: Frequenza delle reazioni avverse della metformina identificate dagli studi clinici e dai dati post-marketing

<i>Classificazione per sistemi e organi</i> Frequenza	Reazione avversa
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
molto raro	Acidosi lattica, Carezza di vitamina B ₁₂ ^a
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
comune	Disturbi del gusto
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
molto comune	Sintomi gastrointestinali ^b
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
molto raro	Eritema, prurito e orticaria
<i>Patologie epatobiliari</i>	
molto raro	Test della funzionalità epatica anomali, epatite

^a Il trattamento a lungo termine con metformina è stato associato con una diminuzione dell'assorbimento della vitamina B₁₂, che molto raramente può risultare in una deficienza di vitamina B₁₂ (ad es., anaemia megaloblastica).

^b Sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito si verificano molto frequentemente durante l'inizio delle terapie e si risolvono spontaneamente in molti casi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Canagliflozin

Sono generalmente ben tollerate le dosi singole di canagliflozin fino a 1.600 mg in soggetti sani, e canagliflozin 300 mg due volte al giorno per 12 settimane nei pazienti con diabete di tipo 2.

Metformina

Non è stata riscontrata ipoglicemia con dosi di metformina cloridrato fino a 85 g, sebbene in tali circostanze si sia manifestata acidosi lattica. Sovradosaggi elevati di metformina o fattori di rischio concomitanti possono portare ad acidosi lattica. L'acidosi lattica rappresenta un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. Il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina cloridrato è l'emodialisi.

Terapia

In caso di sovradosaggio con Vokanamet, è ragionevole impiegare le usuali misure di supporto, ad es. rimuovere il materiale ancora presente nel tratto gastrointestinale, instaurare monitoraggio clinico e, se necessario, istituire misure cliniche sulla base dello stato clinico del paziente. Il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina è l'emodialisi. Canagliflozin è stato eliminato solo in modo trascurabile durante una sessione di emodialisi di 4 ore. Canagliflozin non è eliminabile con dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, associazione di ipoglicemizzanti orali.

Codice ATC: A10BD16.

Meccanismo d'azione

Vokanamet associa due principi attivi ipoglicemizzanti con meccanismi d'azione differenti e complementari per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: canagliflozin, un inibitore del trasportatore SGLT2 e metformina cloridrato, appartenente alla classe delle biguanidi.

CANAGLIFLOZIN

Il trasportatore SGLT2, espresso nei tubuli prossimali del rene, è responsabile della maggior parte del riassorbimento del glucosio filtrato dal lume tubulare. I pazienti diabetici hanno mostrato di avere un elevato riassorbimento renale di glucosio, che può contribuire alla persistenza di concentrazioni elevate di glucosio ematico. Canagliflozin è un inibitore attivo per via orale del SGLT2. Inibendo il SGLT2, canagliflozin riduce il riassorbimento del glucosio filtrato e abbassa la soglia renale per il glucosio (RT_G), aumentandone così l'UGE e abbassando le elevate concentrazioni plasmatiche di glucosio nei pazienti con diabete di tipo 2 per mezzo di questo meccanismo insulina-indipendente. L'aumento dell'UGE con l'inibizione di SGLT2 si traduce anche in una diuresi osmotica, con un effetto diuretico che porta alla riduzione della pressione arteriosa sistolica; l'aumento di UGE determina una perdita di calorie e pertanto una riduzione del peso corporeo, come dimostrato negli studi su pazienti con diabete di tipo 2.

L'azione di canagliflozin di aumento dell'UGE mediante la riduzione diretta del glucosio plasmatico è indipendente dall'insulina. Negli studi clinici con canagliflozin è stato osservato il miglioramento nella valutazione del modello omeostatico della funzionalità delle cellule beta (HOMA beta-cell) e della risposta di secrezione insulinica delle cellule beta provocata da un pasto misto.

Negli studi di fase 3, la somministrazione di canagliflozin 300 mg prima del pasto ha determinato una riduzione delle variazioni della glicemia postprandiale maggiore di quella osservata con la dose di 100 mg. Questo effetto di canagliflozin alla dose di 300 mg può, in parte, essere dovuto all'inibizione locale di SGLT1 intestinale (un importante trasportatore intestinale del glucosio) correlata a concentrazioni elevate transitorie di canagliflozin nel lume intestinale prima dell'assorbimento del farmaco (canagliflozin è un inibitore del trasportatore SGLT1 a bassa potenza). Gli studi non hanno rilevato malassorbimento di glucosio con canagliflozin.

METFORMINA

La metformina è una biguanide con effetti ipoglicemizzanti, che riduce i livelli di glucosio plasmatici sia basali sia post-prandiali. Essa non stimola la secrezione di insulina e perciò non produce ipoglicemia.

La metformina cloridrato può agire tramite tre meccanismi:

- riduzione della produzione di glucosio epatico tramite inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi,

- nel muscolo, aumentando la sensibilità all'insulina, migliorando a livello periferico la captazione e l'utilizzazione del glucosio,
- ritardo dell'assorbimento intestinale di glucosio.

La metformina stimola la sintesi di glicogeno intracellulare agendo sulla glicogeno sintetasi. La metformina aumenta la capacità di trasporto dei trasportatori di membrana del glucosio GLUT-1 e GLUT-4.

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo lipidico. Ciò è stato osservato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati, di medio o lungo termine: la metformina riduce il colesterolo totale, il colesterolo LDL ed i livelli di trigliceridi.

Effetti farmacodinamici di canagliflozin

Dopo dosi orali singole e multiple di canagliflozin somministrate a pazienti con diabete di tipo 2 sono state osservate diminuzioni dose-dipendenti di RT_G e aumenti di UGE. Partendo da un valore iniziale di RT_G di circa 13 mmol/L, la soppressione massima della RT_G media delle 24 ore è stata osservata, con la dose di 300 mg/die, a circa 4 mmol/L a 5 mmol/L nei pazienti con diabete di tipo 2 negli studi di fase 1, suggerendo un basso rischio di ipoglicemia indotta dal trattamento. Nei soggetti con diabete di tipo 2 trattati con 100 o 300 mg di canagliflozin negli studi di fase 1, le riduzioni di RT_G hanno portato ad aumenti di UGE che andavano da 77 g/die a 119 g/die; l'UGE osservata si traduce in una perdita da 308 kcal/die a 476 kcal/die. Le riduzioni di RT_G e gli aumenti di UGE si sono mantenuti in un periodo di trattamento di 26 settimane nei pazienti con diabete di tipo 2. Sono stati osservati incrementi moderati (generalmente da < 400 mL a 500 mL) del volume giornaliero di urina che si sono attenuati nel corso di alcuni giorni di somministrazione. L'escrezione urinaria di acido urico è stata aumentata transitoriamente da canagliflozin (del 19% rispetto al basale il giorno 1, e poi attenuandosi al 6% il giorno 2, e all'1% il giorno 13). Ciò è stato accompagnato da una prolungata riduzione della concentrazione sierica di acido urico di circa il 20%.

Efficacia e sicurezza clinica

La co-somministrazione di canagliflozin e metformina è stata studiata in pazienti con diabete di tipo 2 inadeguatamente controllato con metformina da sola o in associazione ad altri ipoglicemizzanti.

Non ci sono studi clinici di efficacia condotti con Vokanamet; tuttavia, è stata dimostrata la bioequivalenza di Vokanamet a canagliflozin e metformina co-somministrati in compresse separate nei soggetti sani.

CANAGLIFLOZIN

Un totale di 10.285 pazienti con diabete di tipo 2 hanno partecipato a nove studi clinici di efficacia e sicurezza, in doppio cieco, controllati, condotti per valutare gli effetti di canagliflozin sul controllo glicemico, includendo 5.151 pazienti trattati con canagliflozin in associazione a metformina. La distribuzione razziale dei pazienti che hanno ricevuto canagliflozin era: 72% Bianchi, 16% Asiatici, 4% Neri e 8% altri gruppi. Il 16% dei pazienti era ispanico. Circa il 58% dei pazienti era di sesso maschile. I pazienti avevano un'età media complessiva di 59,6 anni (range 21-96 anni); 3.082 pazienti avevano età ≥ 65 anni e 510 pazienti ≥ 75 anni. Il 58% dei pazienti aveva un indice di massa corporea (BMI) ≥ 30 kg/m².

Studi controllati verso placebo

Canagliflozin è stato studiato in duplice terapia con metformina, duplice terapia con una sulfonilurea, triplice terapia con metformina ed una sulfonilurea, triplice terapia con metformina e pioglitazone, come terapia aggiuntiva con insulina e in monoterapia (tabella 3). In generale, canagliflozin ha fornito risultati di controllo glicemico clinicamente e statisticamente significativi ($p < 0,001$) rispetto a placebo, che includono emoglobina glicosilata (HbA_{1c}), la percentuale di pazienti che hanno raggiunto $HbA_{1c} < 7\%$, variazione rispetto al basale della glicemia a digiuno (FPG) e 2 ore dopo il pasto (PPG). Inoltre si sono osservate riduzioni del peso corporeo e della pressione sistolica, rispetto a placebo.

Tabella 3: Risultati di efficacia in studi clinici controllati con placebo^a

Duplica terapia con metformina (26 settimane)			
	Canagliflozin + metformina		Placebo + metformina (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	7,94	7,95	7,96
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,79	-0,94	-0,17
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	88,7	85,4	86,7
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-3,7	-4,2	-1,2
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Tripla terapia con metformina e sulfonilurea (26 settimane)			
	Canagliflozin + metformina e sulfonilurea		Placebo + metformina e sulfonilurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	8,13	8,13	8,12
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,85	-1,06	-0,13
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	93,5	93,5	90,8
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-2,1	-2,6	-0,7
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Terapia aggiuntiva con insulina^d (18 settimane)			
	Canagliflozin + insulina		Placebo + insulina (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	8,33	8,27	8,20
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,63	-0,72	0,01
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	96,9	96,7	97,7
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-1,8	-2,3	0,1
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 97,5%)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Popolazione *intent-to-treat* utilizzando l'ultima osservazione in studio prima di una terapia di emergenza glicemica.

^b p < 0,001 *versus* placebo.

^c Non pertinente.

^d Canagliflozin in aggiunta all'insulina (con o senza altri ipoglicemizzanti).

Oltre agli studi presentati sopra, i risultati di efficacia sulla glicemia osservati in un sotto-studio di 18 settimane in duplice terapia con una sulfonilurea e in uno studio di 26 settimane in tripla terapia con metformina e pioglitazone sono stati generalmente simili a quelli osservati negli altri studi.

Uno studio dedicato ha dimostrato che la co-somministrazione di canagliflozin alla dose di 50 mg e 150 mg due volte al giorno come duplice terapia con metformina ha prodotto risultati clinicamente e statisticamente significativi rispetto al placebo nel controllo glicemico, compreso l'HbA_{1c}, la percentuale di pazienti che hanno raggiunto valori di HbA_{1c} < 7%, variazioni dal basale del FPG e nelle riduzioni di peso corporeo come mostrato nella tabella 4.

Tabella 4: Risultati di efficacia nello studio clinico controllato con placebo di canagliflozin due volte al giorno^a

	Canagliflozin		Placebo (N = 93)
	50 mg due volte al giorno (N = 93)	150 mg due volte al giorno (N = 93)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	7,63	7,53	7,66
Variatione dal basale (media aggiustata)	-0,45	-0,61	-0,01
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	90,59	90,44	90,37
Variatione dal basale % (media aggiustata)	-2,8	-3,2	-0,6
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Popolazione *intent-to-treat* utilizzando l'ultimo studio osservazionale.

^b p < 0,001 rispetto a placebo.

^c Non applicabile.

^d p = 0,013 rispetto a placebo.

Studi controllati verso farmaco attivo

Canagliflozin è stato posto a confronto con glibepride in duplice terapia con metformina, e confrontato con sitagliptin in triplice terapia aggiunti a metformina ed una sulfonilurea (tabella 5). Canagliflozin 100 mg una volta al giorno in duplice terapia con metformina ha determinato riduzioni di HbA_{1c} dal basale simili e la dose di 300 mg ha determinato riduzioni di HbA_{1c} superiori (p < 0,05) rispetto a glibepride, dimostrando così la sua non-inferiorità. Una percentuale minore di pazienti trattati con canagliflozin 100 mg una volta al giorno (5,6%) e canagliflozin 300 mg una volta al giorno (4,9%) ha avuto almeno un evento di ipoglicemia nelle 52 settimane di trattamento, rispetto al gruppo trattato con glibepride (34,2%). Nello studio che ha confrontato canagliflozin 300 mg una volta al giorno con sitagliptin 100 mg in triplice terapia con metformina ed una sulfonilurea, canagliflozin ha dimostrato una riduzione di HbA_{1c} non-inferiore (p < 0,05) e superiore (p < 0,05) rispetto a sitagliptin. L'incidenza di episodi/eventi di ipoglicemia con canagliflozin 300 mg una volta al giorno e sitagliptin 100 mg è stata 40,7% e 43,2%, rispettivamente. Sono stati osservati anche significativi miglioramenti del peso corporeo e riduzioni della pressione sistolica sia in confronto a glibepride che a sitagliptin.

Tabella 5: Risultati di efficacia in studi clinici verso controllo attivo^a

Confronto con glibepride in duplice terapia con metformina (52 settimane)			
	Canagliflozin + metformina		Glibepride (titolata) + metformina (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	7,78	7,79	7,83
Variatione dal basale (media aggiustata)	-0,82	-0,93	-0,81
Differenza da glibepride (media aggiustata) (IC 95%)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c

Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	86,8	86,6	86,6
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-4,2	-4,7	1,0
Differenza da glimepiride (media aggiustata) (IC 95%)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Confronto con sitagliptin in triplice terapia con metformina e sulfonilurea (52 settimane)			
	Canagliflozin 300 mg + metformina e sulfonilurea (N = 377)	Sitagliptin 100 mg + metformina e sulfonilurea (N = 378)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	8,12	8,13	
Variazione dal basale (media aggiustata)	-1,03	-0,66	
Differenza da sitagliptin (media aggiustata) (IC 95%)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c	
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3	
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	87,6	89,6	
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-2,5	0,3	
Differenza da sitagliptin (media aggiustata) (IC 95%)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c	

^a Popolazione *intent-to-treat* utilizzando l'ultima osservazione in studio prima di una terapia di emergenza glicemica.

^b $p < 0,05$.

^c Non pertinente.

^d $p < 0,001$.

Popolazioni speciali

In due studi condotti in popolazioni speciali (pazienti anziani e pazienti con malattia cardiovascolare o ad alto rischio di malattia cardiovascolare), canagliflozin è stato aggiunto agli attuali trattamenti stabilizzati per il diabete (dieta, monoterapia o terapia di associazione).

Pazienti anziani

Un totale di 714 pazienti di età ≥ 55 e ≤ 80 anni (227 pazienti da 65 a < 75 anni e 46 pazienti da 75 a ≤ 80) con inadeguato controllo glicemico del trattamento antidiabetico corrente (medicinali ipoglicemizzanti e/o dieta ed esercizio fisico) hanno partecipato per 26 settimane a uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo. Sono state osservate variazioni dal basale statisticamente significative ($p < 0,001$) dell'HbA_{1c} rispetto al placebo, di -0,57% e -0,70% rispettivamente per 100 mg una volta al giorno e 300 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Glucosio plasmatico a digiuno

In quattro studi controllati verso placebo, il trattamento con canagliflozin in monoterapia o in terapia aggiuntiva con uno o due ipoglicemizzanti orali ha determinato variazioni medie di FPG dal basale, rispetto al placebo, comprese tra -1,2 mmol/L e -1,9 mmol/L per canagliflozin 100 mg una volta al giorno, e tra -1,9 mmol/L e -2,4 mmol/L per canagliflozin 300 mg una volta al giorno, rispettivamente. Queste riduzioni si sono mantenute per tutto il periodo di trattamento ed erano vicine al valore massimo già dopo il primo giorno di trattamento.

Glucosio postprandiale

Utilizzando un test di valutazione dopo un pasto misto, canagliflozin in monoterapia o in terapia aggiuntiva con uno o due ipoglicemizzanti orali ha ridotto la glicemia postprandiale (PPG) dal basale rispetto a placebo di un valore tra -1,5 mmol/L e -2,7 mmol/L per canagliflozin 100 mg una volta al giorno, e tra -2,1 mmol/L e -3,5 mmol/L per la dose di 300 mg una volta al giorno, in funzione della riduzione della concentrazione di glucosio preprandiale e delle ridotte variazioni di quello postprandiale.

Peso corporeo

Canagliflozin 100 mg e 300 mg una volta al giorno in duplice o triplice terapia aggiuntiva con metformina ha determinato riduzioni percentuali di peso corporeo statisticamente significative rispetto a placebo a 26 settimane. In due studi di 52 settimane controllati verso farmaco attivo che hanno confrontato canagliflozin con glimepiride e sitagliptin, le riduzioni percentuali medie sostenute e statisticamente significative del peso corporeo per canagliflozin in aggiunta a metformina sono state -4,2% per canagliflozin 100 mg una volta al giorno e -4,7% per canagliflozin 300 mg una volta al giorno, rispetto all'associazione glimepiride + metformina (1,0%), e -2,5% per canagliflozin 300 mg una volta al giorno in associazione a metformina ed una sulfonilurea in confronto a sitagliptin in associazione a metformina ed una sulfonilurea (0,3%).

Un sottogruppo di pazienti (N = 208) dello studio controllato in duplice terapia con metformina, sottoposti a densitometria a doppia energia (DXA) ed una tomografia computerizzata addominale (TC) per valutare la composizione corporea, ha dimostrato che circa i due terzi del peso perso con canagliflozin sono dovuti alla perdita di massa grassa, con perdita di quantità simili di grasso viscerale e sottocutaneo addominale.

Duecentoundici (211) pazienti dello studio clinico nei pazienti anziani hanno partecipato ad un sottostudio sulla composizione corporea analizzata con DXA. Questo ha dimostrato che circa i due terzi del peso perso associato a canagliflozin rispetto a placebo sono dovuti alla perdita di massa grassa. Non ci sono state variazioni degne di nota della densità ossea nelle regioni trabecolari e corticali.

Sicurezza cardiovascolare

È stata condotta una metanalisi *ad interim* prestabilita degli eventi cardiovascolari giudicati come maggiori negli studi clinici di fase 2 e 3 in 9.632 pazienti con diabete di tipo 2, includendo 4.327 pazienti (44,9%) con malattia cardiovascolare o ad alto rischio per malattia cardiovascolare partecipanti ad uno studio cardiovascolare ancora in corso. L'*hazard ratio* per l'endpoint composito primario (tempo all'evento di morte cardiovascolare, ictus non fatale, infarto miocardico non fatale o angina instabile con necessità di ospedalizzazione) per canagliflozin (entrambe le dosi considerate insieme) *versus* la combinazione dei confronti attivi e placebo era di 0,91 (IC 95% 0,68-1,22); pertanto non c'è evidenza di un aumento del rischio cardiovascolare con canagliflozin rispetto ai confronti. I valori di *hazard ratio* erano simili per le dosi giornaliere di 100 mg e 300 mg.

Pressione arteriosa

In un'analisi di quattro studi clinici di 26 settimane controllati verso placebo (N = 2.313), il trattamento con canagliflozin 100 mg e 300 mg una volta al giorno ha determinato riduzioni medie della pressione sistolica rispettivamente di -3,9 mmHg e -5,3 mmHg, in confronto a -0,1 mmHg con placebo, ed un effetto minore sulla pressione diastolica, con variazioni medie di -2,1 mmHg e -2,5 mmHg, rispettivamente per canagliflozin 100 mg e 300 mg una volta al giorno, in confronto a -0,3 mmHg con placebo. Non c'è stata variazione degna di nota nella frequenza cardiaca.

Pazienti con HbA_{1c} basale compresa tra > 10% e ≤ 12%

Un sottostudio sui pazienti con HbA_{1c} basale da > 10% a ≤ 12% con canagliflozin in monoterapia ha fatto registrare riduzioni dal basale di HbA_{1c} (non aggiustato con placebo) del -2,13% e -2,56% rispettivamente per canagliflozin 100 mg e 300 mg una volta al giorno.

METFORMINA

Uno studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito i benefici a lungo termine del controllo intensivo del glucosio ematico nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati riguardanti i pazienti in sovrappeso trattati con metformina dopo fallimento della sola dieta ha mostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di ogni complicanza correlata al diabete nel gruppo trattato con metformina (29,8 eventi/1.000 pazienti-anno) rispetto alla sola dieta (43,3 eventi/1.000 pazienti-anno), $p = 0,0023$, e verso i gruppi trattati con terapia combinata con sulfonilurea e monoterapia insulinica (40,1 eventi/1.000 pazienti-anno), $p = 0,0034$,
- una significativa riduzione del rischio assoluto di ogni tipo di mortalità correlata al diabete:

- metformina 7,5 eventi/1.000 pazienti-anno, sola dieta 12,7 eventi/1.000 pazienti-anno, $p = 0,017$,
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità globale: metformina 13,5 eventi/1.000 pazienti-anno rispetto alla sola dieta 20,6 eventi/1.000 pazienti-anno, ($p = 0,011$), e rispetto ai gruppi trattati con terapia combinata con sulfonilurea e monoterapia insulinica 18,9 eventi/1.000 pazienti-anno ($p = 0,021$),
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina 11 eventi/1.000 pazienti-anno, sola dieta 18 eventi/1.000 pazienti-anno, ($p = 0,01$).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Vokanamet in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

VOKANAMET

Studi di bioequivalenza in soggetti sani hanno dimostrato che le compresse combinate di Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg e 150 mg/1000 mg sono bioequivalenti alla co-somministrazione delle singole compresse di canagliflozin e metformina.

La somministrazione di Vokanamet 150 mg/1000 mg con il cibo è risultata non modificare l'esposizione globale a canagliflozin. Non ci sono state modifiche nell'AUC di metformina; tuttavia, la concentrazione media sierica di picco di metformina era diminuita del 16% quando somministrata con il cibo. Un tempo ritardato nella concentrazione plasmatica di picco era osservata per entrambi i componenti (2 ore per canagliflozin e 1 ora per metformina) a stomaco pieno. Questi cambiamenti non sembrano essere clinicamente rilevanti. Poiché si raccomanda la somministrazione di metformina con il cibo al fine di ridurre l'incidenza di reazioni avverse gastrointestinali, è raccomandato di assumere Vokanamet con il cibo per ridurre l'intollerabilità gastrointestinale associata a metformina.

CANAGLIFLOZIN

La farmacocinetica di canagliflozin è essenzialmente simile nei soggetti sani e nei pazienti con diabete di tipo 2. Dopo somministrazione orale di una singola dose di 100 mg e 300 mg in soggetti sani, canagliflozin è stato rapidamente assorbito, raggiungendo la concentrazione plasmatica di picco (T_{max} mediana) 1-2 ore post-dose. C_{max} plasmatica ed AUC di canagliflozin aumentano in maniera proporzionale alla dose nel range da 50 a 300 mg. L'emivita terminale apparente ($t_{1/2}$) (espressa come media \pm deviazione standard) era di $10,6 \pm 2,13$ ore e di $13,1 \pm 3,28$ ore per le dosi di 100 e 300 mg, rispettivamente. Lo *steady-state* è stato raggiunto dopo 4-5 giorni con la mono-somministrazione giornaliera di canagliflozin da 100 a 300 mg. Canagliflozin non mostra una farmacocinetica tempo-dipendente e l'accumulo plasmatico arriva al 36% dopo dosi multiple di 100 mg e 300 mg.

Assorbimento

La biodisponibilità media assoluta di canagliflozin è approssimativamente del 65%. La co-somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi non ha effetto sulla farmacocinetica di canagliflozin; pertanto, canagliflozin può essere assunto con o senza il cibo (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione (V_d) di canagliflozin allo *steady-state* dopo una singola infusione endovenosa in soggetti sani era di 119 litri, suggerendo una vasta distribuzione nei tessuti. Canagliflozin si lega in modo importante alle proteine plasmatiche (99%), principalmente all'albumina. Il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni plasmatiche di canagliflozin. Il legame alle proteine plasmatiche non è alterato in modo significativo nei pazienti con compromissione renale o epatica.

Biotrasformazione

La *O*-glucuronidazione è la principale via metabolica di eliminazione di canagliflozin, operata principalmente da UGT1A9 e UGT2B4 che producono due metaboliti inattivi *O*-glucuronidati. Nell'uomo il metabolismo di canagliflozin mediato dal CYP3A4 (ossidativo) è minimo (circa il 7%).

Negli studi *in vitro*, canagliflozin non ha inibito i citocromi P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, o CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, nè indotto CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 a concentrazioni maggiori di quelle terapeutiche. Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti sul CYP3A4 *in vivo* (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

Dopo una singola dose orale di [¹⁴C] canagliflozin nei soggetti sani, il 41,5%, 7,0% e 3,2% della dose radioattiva somministrata è stata ritrovata nelle feci rispettivamente come canagliflozin, un metabolita idrossilato e un metabolita *O*-glucuronide. La circolazione enteroepatica di canagliflozin è trascurabile.

Circa il 33% della dose radioattiva somministrata è stata escreta nell'urina, principalmente come metaboliti *O*-glucuronide (30,5%). Meno dell'1% della dose è escreto come canagliflozin immodificato nell'urina. La *clearance* renale di canagliflozin 100 e 300 mg va da 1,30 mL/min a 1,55 mL/min.

Canagliflozin è una sostanza a lenta eliminazione, con una *clearance* sistemica media di circa 192 mL/min dopo somministrazione endovenosa nei soggetti sani.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale

Uno studio in aperto a singola dose ha valutato la farmacocinetica di canagliflozin 200 mg nei soggetti con vari gradi di compromissione renale (classificato in base alla CrCl con l'equazione di Cockcroft-Gault) in confronto a soggetti sani. Lo studio includeva 8 soggetti con funzione renale normale (CrCl \geq 80 mL/min), 8 soggetti con compromissione renale lieve (CrCl da 50 mL/min a < 80 mL/min), 8 soggetti con compromissione renale moderata (CrCl da 30 a < 50 mL/min), 8 soggetti con compromissione renale grave (CrCl < 30 mL/min) e anche 8 soggetti con ESRD in emodialisi.

La C_{max} di canagliflozin è risultata moderatamente aumentata del 13%, 29% e 29% rispettivamente nei soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e grave, ma non nei soggetti emodializzati. Rispetto ai soggetti sani, l'AUC plasmatica di canagliflozin era aumentata di circa il 17%, 63% e 50% rispettivamente nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata e grave, ma era simile per i soggetti ESRD e i soggetti sani.

La rimozione di canagliflozin con emodialisi è trascurabile.

Pazienti con compromissione epatica

Rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale, i rapporti delle medie geometriche per C_{max} e AUC_{∞} di canagliflozin erano del 107% e 110% nei soggetti in classe Child-Pugh A (compromissione epatica lieve) e del 96% e 111% nei soggetti in classe Child-Pugh B (compromissione epatica moderata) dopo somministrazione di una singola dose di 300 mg di canagliflozin.

Queste differenze non sono considerate clinicamente significative.

Pazienti anziani (\geq 65 anni)

In base a un'analisi di farmacocinetica di popolazione, l'età non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di canagliflozin (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi per caratterizzare la farmacocinetica di canagliflozin nei pazienti pediatrici.

Altre popolazioni speciali

Farmacogenetica

Sia UGT1A9 e UGT2B4 sono soggetti a polimorfismi genetici. In una analisi aggregata di dati clinici, è stato osservato un aumento dell'AUC di canagliflozin del 26% nei portatori di UGT1A9*1/*3 e del 18% nei portatori di UGT2B4*2/*2. Non ci si aspetta che questi aumenti dell'esposizione di canagliflozin siano clinicamente rilevanti. L'effetto sugli omozigoti (UGT1A9*3/*3, frequenza < 0,1%) è probabilmente più marcato ma non è stato studiato.

Genere, razza/etnia o indice di massa corporea non hanno avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di canagliflozin in un'analisi di farmacocinetica di popolazione.

METFORMINA

Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina cloridrato compressa, la C_{max} è raggiunta in circa 2,5 ore (T_{max}). La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina cloridrato da 500 mg o 850 mg è circa del 50-60% in soggetti sani. Dopo una dose orale la frazione non assorbita che si ritrova nelle feci risulta del 20-30%.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile ed incompleto. Si presume che la farmacocinetica di assorbimento di metformina sia non-lineare.

Alle dosi e secondo la posologia raccomandate di metformina, le concentrazioni plasmatiche dello stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a 1 microgrammo/ml. Negli studi clinici controllati, la C_{max} non ha superato i 5 microgrammi/ml, anche alle dosi massime.

Il cibo diminuisce la porzione e ritarda leggermente l'assorbimento di metformina. A seguito della somministrazione di una compressa da 850 mg, la concentrazione plasmatica al picco è risultata del 40% inferiore, l'AUC si è ridotta del 25% e il tempo al picco della concentrazione plasmatica si è prolungato di 35 minuti. Non è nota la rilevanza clinica di questa diminuzione.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è minore rispetto al picco plasmatico e compare approssimativamente con la stessa tempistica. Gli eritrociti rappresentano con estrema probabilità un compartimento di distribuzione secondario. Il V_d medio è risultato variabile tra 63 e 276 litri.

Biotrasformazione

La metformina viene escreta imm modificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

Eliminazione

La *clearance* renale della metformina è > 400 ml/min ed indica che la metformina cloridrato viene eliminata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. A seguito di una dose orale, l'emivita apparente terminale di eliminazione è di circa 6,5 ore.

Quando la funzione renale è compromessa, la *clearance* renale è diminuita in proporzione a quella della creatinina e quindi l'emivita di eliminazione è prolungata, con il conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma.

Popolazione pediatrica

Studio a dose singola: dopo dosi singole di metformina cloridrato 500 mg, i pazienti pediatrici hanno mostrato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato negli adulti sani.

Studio a dosi multiple: i dati sono ristretti ad un solo studio. Dopo dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici il picco di C_{max} e AUC_{0-t} erano ridotti rispettivamente di circa 33% e 40%, rispetto ai diabetici adulti che hanno ricevuto dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno

per 14 giorni. Dato che la dose è titolata singolarmente sulla base del controllo glicemico, questo dato è di rilevanza clinica limitata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Canagliflozin

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Canagliflozin non ha mostrato effetti sulla fertilità e sullo sviluppo iniziale dell'embrione nei ratti esposti a dosi fino a 19 volte superiori alla dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD).

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti, sono stati osservati dei ritardi nell'ossificazione delle ossa del metatarso ad esposizioni sistemiche 73 volte e 19 volte più alte rispetto l'esposizione clinica alle dosi di 100 mg e 300 mg. Non è noto se i ritardi dell'ossificazione possono essere attribuiti agli effetti di canagliflozin sull'omeostasi del calcio osservati nei ratti adulti.

In uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale, canagliflozin somministrato in ratti femmina dal giorno 6 di gestazione al giorno 20 di allattamento ha provocato aumenti di peso corporeo nella prole maschile e femminile a dosi tossiche per le madri > 30 mg/kg/die (esposizioni a canagliflozin \geq 5,9 volte superiori a quella della MHRD). La tossicità materna era limitata a una diminuita crescita del peso corporeo.

Uno studio condotto sui ratti giovani, ai quali è stato somministrato canagliflozin dal giorno 1 al giorno 90 postnatale, non ha mostrato un aumento della sensibilità rispetto agli effetti osservati nei ratti adulti. Tuttavia, è stata osservata la dilatazione delle pelvi renali con un livello senza effetti avversi osservabili (NOEL) ad esposizioni, rispettivamente, 2,4 volte e 0,6 volte l'esposizione clinica alle dosi di 100 mg e 300 mg, e non vi è stata inversione completa entro il periodo di recupero di circa un mese. Riscontri renali persistenti nei ratti giovani possono essere probabilmente attribuiti alla ridotta capacità del rene in sviluppo del ratto a gestire gli aumentati volumi di urina dovuti a canagliflozin, in quanto la maturazione funzionale del rene del ratto continua fino alle 6 settimane di età.

In uno studio di 2 anni, canagliflozin non ha aumentato l'incidenza di tumori in topi maschi e femmine alle dosi di 10, 30 e 100 mg/kg. La dose più alta di 100 mg/kg, ha causato un'AUC fino a 14 volte quella dopo esposizione alla dose clinica di 300 mg. Canagliflozin ha aumentato l'incidenza di tumori nelle cellule di Leydig testicolari nei ratti maschi a tutte le dosi testate (10, 30 e 100 mg/kg); la dose più bassa, di 10 mg/kg, ha prodotto un'AUC di circa 1,5 volte l'esposizione alla dose clinica di 300 mg. Dosi alte di canagliflozin (100 mg/kg) in ratti maschi e femmine hanno aumentato l'incidenza di feocromocitomi e tumori renali tubulari. La NOEL di 30 mg/kg/die per feocromocitomi e tumori renali tubulari è circa 4,5 volte l'AUC dopo esposizione alla dose clinica giornaliera di 300 mg. Sulla base degli studi preclinici e clinici meccanicistici, i tumori alle cellule di Leydig, quelli renali tubulari e il feocromocitoma sono considerati ratto-specifici. I tumori renali tubulari e i feocromocitomi indotti da canagliflozin nei ratti sembrano essere causati da malassorbimento dei carboidrati in conseguenza dell'attività inibitoria intestinale su SGLT1 da parte di canagliflozin nell'intestino dei ratti; gli studi clinici meccanicistici non hanno dimostrato malassorbimento dei carboidrati nell'uomo a dosi di canagliflozin fino a 2 volte la dose massima clinicamente raccomandata. I tumori alle cellule di Leydig sono associati ad un aumento dell'ormone luteinizzante (LH), che è un meccanismo noto di formazione del tumore a cellule di Leydig nel ratto. In uno studio clinico di 12 settimane non c'è stato incremento di LH non stimolato nei pazienti di sesso maschile trattati con canagliflozin.

Metformina

Dati preclinici relativi a metformina basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva, non rivelano particolari rischi per l'uomo.

Valutazione del rischio ambientale: non è previsto alcun impatto ambientale dall'uso clinico di entrambe le sostanze attive, canagliflozin o metformina, presenti in Vokanamet.

Canagliflozin/Metformina

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti, metformina da sola (300 mg/kg/giorno) ha causato ossificazione assente/incompleta, mentre con canagliflozin da solo (60 mg/kg/giorno) non si sono avuti effetti. Quando è stato somministrato canagliflozin/metformina alla dose 60/300 mg/kg/giorno (livelli di esposizione pari a 11 e 13 volte l'esposizione clinica per canagliflozin e metformina, rispettivamente, alle dosi 300/2000 mg), gli effetti sono stati più pronunciati rispetto alla sola metformina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Ipromellosa
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

Film di rivestimento

150 mg/850 mg:
Macrogol (3350)
Alcol polivinilico
Talco
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in HDPE con chiusura a prova di bambino, sigillo ad induzione e dessiccante.
I flaconi contengono 20 o 60 compresse rivestite con film.

Confezioni:

1 x 20 compresse rivestite con film
1 x 60 compresse rivestite con film
180 (3 x 60) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/918/007 (20 compresse)
EU/1/14/918/008 (60 compresse)
EU/1/14/918/009 (180 compresse)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 23 Aprile 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vokanamet 150 mg/1000 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 150 mg di canagliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa viola, a forma di capsula, lunga 22 mm, a rilascio immediato e rivestita con film, contrassegnata con "CM" su un lato e "611" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vokanamet è indicato nei pazienti adulti a partire da 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta ed all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico:

- nei pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina in monoterapia
- nei pazienti con la loro dose massima tollerata di metformina con altri medicinali ipoglicemizzanti, incluso l'insulina, quando questi non forniscono un adeguato controllo glicemico (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse terapie aggiuntive)
- nei pazienti già trattati in precedenza con l'associazione canagliflozin e metformina in compresse separate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose della terapia ipoglicemizzante con Vokanamet deve essere individuata sulla base del regime di trattamento attuale del paziente, dell'efficacia e della tollerabilità usando la dose giornaliera raccomandata di 100 mg o 300 mg di canagliflozin e senza superare la dose massima giornaliera raccomandata di metformina per via orale.

Per i pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina

Per i pazienti non adeguatamente controllati con metformina, la dose iniziale raccomandata di Vokanamet deve fornire canagliflozin alla dose di 50 mg due volte al giorno più la dose di metformina già assunta o la dose più vicina a quella terapeuticamente appropriata. Per i pazienti che tollerano una dose di Vokanamet contenente 50 mg di canagliflozin che necessitano di un più stretto controllo glicemico, la dose può essere aumentata a Vokanamet contenente 150 mg di canagliflozin due volte al giorno (vedere di seguito e paragrafo 4.4).

Per i pazienti che passano dalle compresse separate di canagliflozin e metformina

Per i pazienti che passano dalle compresse separate di canagliflozin e metformina, Vokanamet deve essere iniziato alla stessa dose giornaliera totale di canagliflozin e metformina già assunti in precedenza o alla dose di metformina più vicina alla dose terapeuticamente appropriata.

L'aumento graduale della dose con canagliflozin (aggiunta alla dose ottimale di metformina) deve essere presa in considerazione prima che il paziente passi a Vokanamet.

Nei pazienti che tollerano Vokanamet contenente 50 mg di canagliflozin e che necessitano un più stretto controllo glicemico, si può considerare l'aumento della dose a Vokanamet contenente 150 mg di canagliflozin.

Deve essere prestata attenzione quando si aumenta la dose di Vokanamet contenente da 50 mg a 150 mg di canagliflozin nei pazienti di età ≥ 75 anni, nei pazienti con nota patologia cardiovascolare o negli altri pazienti per i quali la diuresi iniziale indotta da canagliflozin rappresenta un rischio (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con evidenza di deplezione di volume intravascolare si raccomanda di correggere questa condizione prima di iniziare Vokanamet (vedere paragrafo 4.4).

Quando Vokanamet è impiegato come terapia aggiuntiva ad insulina o ad un secretagogo dell'insulina (ad es. sulfonilurea), si può considerare una dose inferiore di insulina o del secretagogo per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Siccome la metformina viene eliminata in parte dai reni ed i pazienti anziani hanno maggiore probabilità di avere una ridotta funzionalità renale, Vokanamet deve essere usato con cautela con l'aumentare dell'età. È necessaria una regolare valutazione della funzionalità renale come supporto alla prevenzione dell'acidosi lattica associata alla metformina, in particolare nei pazienti anziani. Si deve considerare il rischio di deplezione di volume associato a canagliflozin (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Pazienti con compromissione renale

Per i pazienti con una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) da 60 mL/min/1,73 m² a < 90 mL/min/1,73 m² o clearance della creatinina (CrCl) da 60 mL/min a < 90 mL/min, non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Vokanamet non deve essere impiegato nei pazienti con compromissione renale moderata o grave (eGFR < 60 mL/min/1,73 m² o CrCl < 60 mL/min) a causa del principio attivo metformina (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Vokanamet non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica a causa della presenza del principio attivo metformina (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Non vi è esperienza clinica con Vokanamet nei pazienti con compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Vokanamet nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale

Vokanamet deve essere assunto per via orale due volte al giorno con un pasto per ridurre gli effetti indesiderati gastrointestinali associati alla metformina. Le compresse devono essere deglutite intere.

Se viene dimenticata una dose, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda a meno che non sia quasi l'ora di prendere la dose successiva, in questo caso il paziente deve saltare la dose dimenticata e prendere la dose successiva del medicinale come regolarmente programmato.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Chetoacidosi diabetica, precoma diabetico;
- Compromissione renale moderata e grave (pazienti con eGFR < 60 mL/min/1.73 m² o CrCl < 60 mL/min), (vedere paragrafi 4.2 e 4.4);
- Condizioni acute con potenziale alterazione della funzionalità renale come: disidratazione, grave infezione, shock (vedere paragrafo 4.4);
- Patologia acuta o cronica che può causare ipossia tissutale come: insufficienza cardiaca o respiratoria, recente infarto del miocardio, shock;
- Compromissione epatica, intossicazione acuta da alcol, alcolismo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generale

Vokanamet non è stato studiato nei pazienti con diabete di tipo 1 e quindi non è raccomandato per l'uso in questi pazienti.

Acidosi lattica

L'acidosi lattica è una complicanza metabolica rara ma grave (elevata mortalità in assenza di trattamento tempestivo), che può insorgere a causa dell'accumulo di metformina. Casi di acidosi lattica segnalati in pazienti trattati con metformina si sono verificati principalmente nei pazienti diabetici con insufficienza renale importante. L'incidenza dell'acidosi lattica può e deve essere ridotta valutando anche altri fattori di rischio associati come controllo del diabete inadeguato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcol, compromissione epatica e qualsiasi condizione associata all'ipossia.

Diagnosi

Deve essere considerato il rischio di acidosi lattica nel caso di segni non specifici come crampi muscolari con disturbi digestivi come dolore addominale e grave astenia.

Questo può essere seguito da dispnea acidotica, dolore addominale, ipotermia e coma. I risultati di laboratorio di valore diagnostico sono pH ematico ridotto, livelli di lattato plasmatico superiori a 5 mmol/L ed un aumentato deficit anionico nel rapporto lattato/piruvato. Se si sospetta acidosi metabolica, deve essere sospeso il trattamento con il medicinale ed il paziente deve essere immediatamente ricoverato (vedere paragrafo 4.9).

I medici devono allertare i pazienti sul rischio e sui sintomi dell'acidosi lattica.

Funzionalità renale

Siccome la metformina è escreta dal rene, e l'accumulo di metformina può condurre ad acidosi lattica, l'eGFR o la *clearance* della creatinina devono essere determinati prima dell'inizio del trattamento e, successivamente, in maniera regolare:

- almeno una volta l'anno nei pazienti con funzionalità renale normale
- almeno da due a quattro volte l'anno nei pazienti con eGFR (*clearance della creatinina*) al limite inferiore alla norma e nei pazienti anziani.

La riduzione della funzionalità renale nei pazienti anziani è un fenomeno frequente ed asintomatico. Deve essere prestata particolare cautela quando la funzionalità renale può essere compromessa; ad esempio quando si inizia una terapia antiipertensiva o una terapia con diuretici e quando si inizia il trattamento con un medicinale anti-infiammatorio non steroideo (FANS).

Somministrazione di mezzi di contrasto iodati

La somministrazione endovenosa degli agenti di contrasto iodati nelle indagini radiologiche può condurre ad insufficienza renale. Questo può indurre accumulo di metformina che può aumentare il rischio di acidosi lattica. Vokanamet deve essere interrotto prima o nello stesso momento dell'esame, non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzionalità renale è stata rivalutata e risultata nella norma (vedere paragrafo 4.5).

Chirurgia

Poiché Vokanamet contiene metformina, la terapia deve essere interrotta 48 ore prima dell'intervento di chirurgia elettiva in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima delle 48 ore successive all'intervento o alla ripresa della nutrizione orale e solo se è stata stabilita una normale funzionalità renale.

Uso nei pazienti a rischio di reazioni avverse correlate a deplezione di volume

A causa del suo meccanismo d'azione, canagliflozin, aumentando l'escrezione urinaria di glucosio (UGE) induce una diuresi osmotica che può ridurre il volume intravascolare e diminuire la pressione arteriosa (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici controllati di canagliflozin, sono stati osservati aumenti delle reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica o ipotensione) più comunemente con la dose giornaliera di 300 mg di canagliflozin e si sono verificati più frequentemente nei primi tre mesi (vedere paragrafo 4.8).

Deve essere usata cautela nei pazienti per i quali un calo della pressione sanguigna indotto da canagliflozin potrebbe rappresentare un rischio, come pazienti con malattie cardiovascolari note, pazienti in terapia anti-ipertensiva con una storia di ipotensione, pazienti in terapia con diuretici o pazienti anziani (≥ 65 anni di età) (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

A causa della deplezione di volume, generalmente si osservano piccole diminuzioni medie dell'eGFR entro le prime 6 settimane dall'inizio del trattamento con canagliflozin. Nei pazienti sensibili a maggiori riduzioni del volume intravascolare, come descritto sopra, a volte si osservano diminuzioni di eGFR maggiori ($> 30\%$), che successivamente migliorano, ed è infrequente che richiedano interruzione del trattamento con canagliflozin (vedere paragrafo 4.8).

Si deve consigliare ai pazienti di riferire i sintomi della deplezione di volume. L'uso di canagliflozin non è raccomandato nei pazienti che ricevono diuretici dell'ansa (vedere paragrafo 4.5) o con deplezione di volume, ad esempio, per una malattia acuta (come patologie gastrointestinali).

Per i pazienti che ricevono Vokanamet, in caso di condizioni intercorrenti che possono portare a deplezione di volume (come le malattie gastrointestinali), è raccomandato un attento monitoraggio dello stato del volume (ad es. esame fisico, misurazioni della pressione arteriosa, test di laboratorio compresi i test di funzionalità renale), e degli elettroliti nel siero. L'interruzione temporanea del trattamento con Vokanamet può essere considerata per i pazienti che sviluppano deplezione di volume mentre sono in terapia con Vokanamet, fino a quando la condizione risulti ristabilita. In caso di interruzione, si deve considerare un monitoraggio più frequente della glicemia.

Chetoacidosi diabetica

Sono stati riportati rari casi di chetoacidosi diabetica (DKA), compresi casi potenzialmente pericolosi per la vita, in studi clinici e post-marketing in pazienti trattati con inibitori SGLT2, tra cui canagliflozin. In diversi casi, la condizione clinica si è presentata in maniera atipica, con valori di glucosio nel sangue solo moderatamente aumentati, inferiori a 14 mmol / l (250 mg / dl). Non è noto se la DKA ha più probabilità di verificarsi con dosi più elevate di canagliflozin.

Il rischio di chetoacidosi diabetica deve essere considerato in caso di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolori addominali, sete eccessiva, difficoltà di respirazione, confusione, stanchezza insolita o sonnolenza. I pazienti devono essere immediatamente valutati per chetoacidosi se si verificano questi sintomi, indipendentemente dal livello di glucosio nel sangue.

Nei pazienti in cui la DKA si sospetta o viene diagnosticata, il trattamento con Vokanamet deve essere interrotto immediatamente.

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che sono ricoverati in ospedale per interventi di chirurgia maggiore o gravi malattie acute. In entrambi i casi, il trattamento con Vokanamet può essere ripreso una volta che le condizioni del paziente si sono nuovamente stabilizzate.

Prima di iniziare il trattamento con Vokanamet devono essere considerati quei fattori nella storia del paziente che possono predisporre a chetoacidosi.

I pazienti che possono essere ad alto rischio di chetoacidosi sono pazienti con una bassa funzionalità della riserva delle cellule beta (ad esempio diabetici di tipo 2 con basso C-peptide o diabete autoimmune latente negli adulti (LADA), o pazienti con una storia di pancreatite), pazienti con condizioni che portano a una limitata assunzione di cibo o grave disidratazione, pazienti per i quali le dosi di insulina sono ridotte e pazienti con incremento del fabbisogno insulinico a causa di malattia acuta, intervento chirurgico o abuso di alcool. Gli inibitori SGLT2 devono essere usati con cautela in questi pazienti.

Non è raccomandato iniziare nuovamente il trattamento con gli inibitori SGLT2 in pazienti con precedente diagnosi di chetoacidosi diabetica mentre erano in trattamento con inibitori SGLT2, a meno che un altro chiaro fattore scatenante sia stato identificato e risolto.

La sicurezza e l'efficacia di canagliflozin nei pazienti con diabete di tipo 1 non sono state accertate e Vokanamet non deve essere utilizzato per il trattamento di pazienti affetti da diabete di tipo 1. Dati limitati provenienti da studi clinici suggeriscono che la DKA si verifica con frequenza "comune" quando i pazienti con diabete di tipo 1 vengono trattati con inibitori SGLT2.

Ematocrito elevato

Con il trattamento con canagliflozin è stato osservato un aumento dell'ematocrito (vedere paragrafo 4.8); pertanto, si raccomanda cautela nei pazienti con livelli di ematocrito già elevati.

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

I pazienti anziani possono presentare un rischio maggiore di deplezione di volume, hanno maggiore probabilità di essere in trattamento con diuretici e di avere una funzione renale compromessa. Nei pazienti di età ≥ 75 anni è stata riportata un'incidenza più elevata di reazioni avverse associate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione). Inoltre, in questi pazienti sono state riportate maggiori diminuzioni di eGFR (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Infezioni micotiche genitali

Coerentemente con il meccanismo di inibizione del co-trasportatore del sodio-glucosio 2 (SGLT2) e con l'aumentata escrezione urinaria di glucosio (UGE), sono stati riportati negli studi clinici con canagliflozin casi di candidosi vulvovaginale nelle donne e balaniti o balanopostiti negli uomini (vedere paragrafo 4.8). I pazienti di entrambi i sessi con una storia di infezioni micotiche genitali avevano maggiore probabilità di sviluppare un'infezione. Balaniti e balanopostiti si sono verificate soprattutto in pazienti non circumcisi. In rari casi è stata riportata fimosi e talvolta è stata praticata la circoncisione. La maggior parte delle infezioni micotiche genitali sono guarite con trattamenti antifungini topici, prescritti dal medico o di automedicazione, continuando la terapia con Vokanamet.

Insufficienza cardiaca

L'esperienza nella classe III New York Heart Association (NYHA) è limitata, e non c'è esperienza di studi clinici con canagliflozin nella classe IV NYHA.

Parametri urinari di laboratorio

Dato il meccanismo d'azione di canagliflozin, i pazienti che assumono Vokanamet risulteranno positivi al test per il glucosio nell'urina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione farmacocinetica con Vokanamet; tuttavia, tali studi sono stati condotti con i singoli principi attivi (canagliflozin e metformina). La co-somministrazione di canagliflozin (300 mg una volta al giorno) e metformina (2000 mg una volta al giorno) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di canagliflozin o metformina.

CANAGLIFLOZIN

Interazioni farmacodinamiche

Diuretici

L'effetto di canagliflozin può sommarsi all'effetto dei diuretici e aumentare il rischio di disidratazione e ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

Non è raccomandato l'uso di canagliflozin nei pazienti che assumono diuretici dell'ansa.

Insulina e secretagoghi dell'insulina

L'insulina ed i secretagoghi dell'insulina, come le sulfoniluree, possono causare ipoglicemia. Pertanto può essere necessario somministrare una dose inferiore di insulina o di secretagogo per ridurre il rischio di ipoglicemia quando si usano in associazione a Vokanamet (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su canagliflozin

Canagliflozin viene metabolizzato principalmente attraverso la coniugazione con glucuronide mediata dalla UDP glucuronosil-transferasi 1A9 (UGT1A9) e 2B4 (UGT2B4). Canagliflozin è trasportato dalla glicoproteina-P (P-gp) e dalla proteina della resistenza del cancro al seno (BCRP).

Gli induttori enzimatici (come l'erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*], rifampicina, barbiturici, fenitoina, carbamazepina, ritonavir, efavirenz) possono determinare una riduzione dell'esposizione a canagliflozin. In seguito alla somministrazione concomitante di canagliflozin e rifampicina (un induttore di vari trasportatori attivi ed enzimi che metabolizzano i farmaci), sono state osservate riduzioni del 51% e 28% rispettivamente dell'esposizione sistemica (area sottesa alla curva, AUC) e della concentrazione di picco (C_{max}) di canagliflozin. Questa riduzione di esposizione a canagliflozin può diminuirne l'efficacia.

Se un induttore combinato di questi enzimi UGT e proteine di trasporto deve essere somministrato insieme a canagliflozin, è appropriato monitorare il controllo glicemico per valutare la risposta a canagliflozin. Se un induttore di questi enzimi UGT deve essere co-somministrato a canagliflozin, deve essere considerato un aumento della dose a 150 mg di Vokanamet due volte al giorno se i pazienti tollerano al momento canagliflozin 50 mg due volte al giorno e richiedono un controllo glicemico addizionale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Colestiramina può potenzialmente ridurre l'esposizione a canagliflozin. La dose di canagliflozin deve avvenire almeno 1 ora prima o 4-6 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari per minimizzare la possibile interferenza con il loro assorbimento.

Studi di interazione suggeriscono che la farmacocinetica di canagliflozin non è alterata da metformina, idroclorotiazide, contraccettivi orale (etinilestradiolo e levonorgestrol), ciclosporina e/o probenecid.

Effetti di canagliflozin su altri medicinali

Digossina

La combinazione di canagliflozin 300 mg una volta al giorno per 7 giorni con una singola dose di 0,5 mg di digossina seguita da 0,25 mg/die per 6 giorni ha determinato un incremento del 20% dell'AUC e del 36% della C_{max} della digossina, probabilmente dovuti all'inibizione della P-gp. È stata osservata in

in vitro una inibizione della P-gp da parte di canagliflozin. I pazienti che assumono digossina o altri glicosidi cardiaci (ad es. digitossina) devono essere monitorati in modo appropriato.

Dabigatran

Non è stato studiato l'effetto della somministrazione concomitante di canagliflozin (un debole inibitore della P-gp) su dabigatran etexilato (un substrato della P-gp). Siccome le concentrazioni di dabigatran possono aumentare in presenza di canagliflozin, deve essere effettuato un monitoraggio (per segni di sanguinamento o anemia) quando dabigatran è associato a canagliflozin.

Simvastatina

La combinazione di canagliflozin 300 mg una volta al giorno per 6 giorni con una singola dose di 40 mg di simvastatina (substrato del CYP3A4) ha determinato un incremento del 12% dell'AUC e del 9% della C_{max} della simvastatina, e un incremento del 18% dell'AUC e del 26% della C_{max} della simvastatina acida. L'aumentata esposizione a simvastatina e simvastatina acida non è considerata clinicamente rilevante.

Non può essere esclusa l'inibizione di BCRP da parte di canagliflozin ad un livello intestinale e può quindi verificarsi l'aumento dell'esposizione per i medicinali trasportati da BCRP ad esempio alcune statine come rosuvastatina e alcuni medicinali anti cancro.

Negli studi di interazione, canagliflozin allo *steady-state* non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di metformina, contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrol), glibenclamide, paracetamolo, idroclorotiazide o warfarina.

Interferenza con farmaco/test di laboratorio

Saggio 1,5-AG

Gli aumenti nell'escrezione urinaria di glucosio con canagliflozin possono erroneamente abbassare i livelli di 1,5-anidroglicucitolo (1,5-AG) e rendere le misurazioni di 1,5-AG inaffidabili per la valutazione del controllo glicemico. Pertanto, saggi di 1,5-AG non devono essere usati per la valutazione del controllo glicemico nei pazienti che assumono Vokanamet. Per ulteriori dettagli, può essere consigliabile contattare il produttore specifico dei saggi di 1,5-AG.

METFORMINA

Associazioni non raccomandate

Alcool

C'è un aumentato rischio di acidosi lattica nell'intossicazione acuta da alcool (particolarmente in caso di digiuno, malnutrizione o insufficienza epatica) a causa della presenza del principio attivo metformina di Vokanamet (vedere paragrafo 4.4). Deve essere evitato il consumo di alcool o di medicinali contenenti alcool.

Mezzi di contrasto iodati

La somministrazione endovenosa di mezzi di contrasto iodati nelle indagini radiologiche può portare ad insufficienza renale che comporta accumulo di metformina e rischio di acidosi lattica. Pertanto, Vokanamet deve essere interrotto prima o al momento dell'esame radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata normale (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali cationici

I medicinali cationici eliminati tramite secrezione tubulare renale (es. cimetidina) possono interagire con la metformina perché competono con gli stessi sistemi di trasporto tubulare renale. Uno studio condotto su sette volontari normali sani ha dimostrato che la cimetidina, somministrata alla dose di 400 mg due volte al giorno, aumentava l'AUC della metformina del 50% e il C_{max} dell'81%. Pertanto, devono essere considerati un attento monitoraggio del controllo glicemico, un aggiustamento della dose entro la posologia raccomandata e variazioni nel trattamento diabetico in caso di co-

somministrazione di medicinali cationici eliminati tramite secrezione tubulare renale (vedere paragrafi 4.4 and 5.1).

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Glucocorticoidi (somministrati per via sistemica e locale), beta-2-agonisti e diuretici possiedono attività iperglicemizzante intrinseca. Il paziente ne deve essere informato e deve essere effettuato con maggiore frequenza il monitoraggio del glucosio ematico, particolarmente all'inizio del trattamento con tali medicinali. Se necessario, la dose dei medicinali ipoglicemizzanti deve essere aggiustata durante la terapia concomitante e al momento della sua interruzione.

A causa della loro possibilità di diminuire la funzionalità renale, i diuretici (soprattutto i diuretici dell'ansa) possono aumentare il rischio di acidosi lattica associata alla metformina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di canagliflozin da solo o Vokanamet nelle donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Un numero limitato di dati sull'uso di metformina nelle donne in gravidanza non indica un aumento di rischio di malformazioni congenite. Gli studi sugli animali con metformina non indicano effetti dannosi per la gravidanza, lo sviluppo embrionale o fetale, il parto o lo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Vokanamet non deve essere usato durante la gravidanza. Quando la gravidanza è accertata, il trattamento con Vokanamet deve essere interrotto.

Allattamento

Non sono stati condotti studi sugli animali in allattamento con le sostanze attive combinate di Vokanamet. Non è noto se canagliflozin e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di canagliflozin/metaboliti nel latte, nonché effetti farmacologicamente mediati nella progenie allattata e nei ratti giovani esposti a canagliflozin (vedere paragrafo 5.3). Metformina è escreta nel latte materno umano in piccole quantità. Il rischio per i neonati/bambini non può essere escluso. Vokanamet non deve essere usato durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

Non è stato studiato l'effetto di Vokanamet sulla fertilità nella specie umana. Non si sono osservati effetti di canagliflozin sulla fertilità negli studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vokanamet non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere avvisati del rischio di ipoglicemia quando Vokanamet è usato in terapia aggiuntiva con insulina o un secretagogo dell'insulina, e del rischio elevato di reazioni avverse correlate alla deplezione di volume intravascolare, come capogiri posturali (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

CANAGLIFLOZIN

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di canagliflozin è stata valutata in 10.285 pazienti con diabete di tipo 2, che comprendevano 5.151 pazienti trattati con canagliflozin in associazione a metformina. In aggiunta, è stato condotto uno studio clinico di fase 2, in doppio cieco di 18-settimane, controllato con placebo

con una dose di due volte al giorno (canagliflozin 50 mg o 150 mg come terapia aggiuntiva con metformina 500 mg) in 279 pazienti nei quali 186 pazienti erano trattati con canagliflozin come terapia aggiuntiva con metformina.

La valutazione primaria di sicurezza e tollerabilità è stata condotta in un'analisi aggregata (n = 2.313) di quattro studi clinici della durata di 26 settimane controllati con placebo (in monoterapia e in terapia aggiuntiva con metformina, metformina e una sulfonilurea, metformina e pioglitazone). Le reazioni avverse riportate più comunemente durante il trattamento erano ipoglicemia quando associato ad insulina o una sulfonilurea, candidosi vulvovaginale, infezione del tratto urinario e poliuria o pollachiuria (cioè minzione frequente). In questi studi le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento in $\geq 0,5\%$ di tutti i pazienti trattati con canagliflozin sono state candidosi vulvovaginale (0,7% delle pazienti donne) e balanite o balanopostite (0,5% dei pazienti uomini). Altre analisi della sicurezza (compresi i dati a lungo termine) utilizzando i dati dell'intero programma di studi di canagliflozin (studi controllati con placebo e con farmaco attivo) sono state condotte per valutare le reazioni avverse riportate in modo da identificare le reazioni avverse (vedere tabella 1) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

L'elenco delle reazioni avverse nella Tabella 1 si basa sull'analisi di quattro studi condotti per 26 settimane controllati con placebo (n = 2.313) descritti sopra. Nella tabella sono anche riportate le reazioni avverse provenienti dall'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse elencate sotto sono classificate secondo la frequenza e la classificazione per organi e sistemi (SOC). Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Tabella delle reazioni avverse (MedDRA) provenienti dagli studi controllati con placebo^a e dall'esperienza post-marketing

Classificazione per organi e sistemi Frequenza	Reazione avversa
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
molto comune	Ipoglicemia in associazione a insulina o sulfonilurea
non comune	Disidratazione*
raro	Chetoacidosi diabetica**
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
non comune	Capogiri posturali*, Sincope*
<i>Patologie vascolari</i>	
non comune	Ipotensione*, Ipotensione ortostatica*
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
comune	Stipsi, Sete ^b , Nausea
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
non comune	Rash ^c , Orticaria
non nota	Angioedema ^d
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
non comune	Frattura ossea ^e
<i>Patologie renali e urinarie</i>	
comune	Poliuria o Pollachiuria ^f , Infezione del tratto urinario (pielonefrite e urosepsi sono stati riportati dall'esperienza post-marketing)
non comune	Insufficienza renale (principalmente in un quadro di ipovolemia)

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
molto comune	Candidosi vulvovaginale ** ^g
comune	Balanite o balanopostite ** ^h
Esami diagnostici	
comune	Dislipidemia ^l , Ematocrito aumentato** ^j
non comune	Creatinina ematica aumentata** ^k , Urea ematica aumentata ** ^l , Potassio ematico aumentato** ^m , Fosfato ematico aumentato ⁿ

* Correlate alla deplezione di volume; vedere paragrafo 4.4.

** Vedere paragrafo 4.4.

^a I profili dei dati di sicurezza dei singoli studi registrativi (inclusi studi nei pazienti con insufficienza renale moderata; pazienti anziani ≥ 55 anni a ≤ 80 anni); pazienti con aumentato rischio CV) erano generalmente in linea con le reazioni avverse identificate in questa tabella.

^b Sete include i termini sete, bocca secca e polidipsia.

^c Rash include i termini rash eritematoso, rash generalizzato, rash maculare, rash maculopapulare, rash papulare, rash pruriginoso, rash pustolare e rash vescicolare.

^d Sulla base dell'esperienza post-marketing con canagliflozin.

^e Frattura ossea è stata riportata in 0,7% e 0,6% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 0,3% per il placebo. Per ulteriori informazioni vedere la sezione seguente relativa alla frattura ossea.

^f Poliuria o Pollachiuria include i termini poliuria, pollachiuria, minzione imperiosa, nicturia, e diuresi aumentata.

^g Candidosi vulvovaginale include i termini candidosi vulvovaginale, infezione micotica vulvovaginale, vulvovaginite, infezione vaginale, vulvite e infezione genitale micotica.

^h Balanite o balanopostiti include i termini balanite, balanopostite, balanite da candida e infezione genitale fungina.

ⁱ Percentuale media aumenta dal basale per canagliflozin 100 mg e 300 mg *versus* placebo, rispettivamente, erano colesterolo totale 3,4% e 5,2% *versus* 0,9%; colesterolo HDL 9,4% e 10,3% *versus* 4,0%; colesterolo LDL 5,7% e 9,3% *versus* 1,3%; colesterolo non-HDL 2,2% e 4,4% *versus* 0,7%; trigliceridi 2,4% e 0,0% *versus* 7,6%.

^j Variazioni medie dal basale in ematocrito erano 2,4% e 2,5% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 0,0% per placebo.

^k Variazioni percentuali medie dal basale in creatinina erano 2,8% e 4,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 1,5% per placebo.

^l Variazioni percentuali medie dal basale in azoto ureico nel sangue erano 17,1% e 18,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto al 2,7% per placebo.

^m Variazioni percentuali medie dal basale in potassio nel sangue erano 0,5% e 1,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 0,6% per placebo.

ⁿ Variazioni percentuali medie dal basale in fosfato nel sangue erano 3,6% e 5,1% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispetto a 1,5% per placebo.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse correlate alla deplezione di volume

Nell'analisi aggregata dei quattro studi clinici della durata di 26 settimane controllati con placebo, l'incidenza di tutte le reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione, disidratazione e sincope) era dell'1,2% per canagliflozin 100 mg, 1,3% per canagliflozin 300 mg e 1,1% per placebo. L'incidenza con canagliflozin nei due studi clinici con controllo attivo è stata simile ai farmaci di confronto.

Nello studio cardiovascolare specifico, in cui i pazienti erano generalmente più anziani e con una maggior frequenza di complicazioni del diabete, le incidenze delle reazioni avverse correlate alla deplezione di volume erano 2,8% con canagliflozin 100 mg, 4,6% con canagliflozin 300 mg, e 1,9% con placebo.

Per valutare i fattori di rischio di queste reazioni avverse è stata condotta un'analisi aggregata più ampia (N = 9.439) dei pazienti di otto studi clinici di fase 3 controllati, che includevano entrambe le dosi di canagliflozin. In questa analisi aggregata, i pazienti che assumevano diuretici dell'ansa, i pazienti con eGFR al basale da 30 mL/min/1,73 m² a < 60 mL/min/1,73 m², e i pazienti di età ≥ 75 anni hanno avuto generalmente incidenze maggiori di queste reazioni avverse. Per i pazienti che assumevano diuretici dell'ansa le incidenze erano 3,2% con canagliflozin 100 mg e 8,8% con canagliflozin 300 mg in confronto a 4,7% nel gruppo di controllo. Per i pazienti con eGFR al basale da

30 mL/min/1,73 m² a < 60 mL/min/1,73 m², le incidenze erano 4,8% con canagliflozin 100 mg e 8,1% con canagliflozin 300 mg in confronto a 2,6% nel gruppo di controllo. Nei pazienti di età ≥ 75 anni, le incidenze erano 4,9% con canagliflozin 100 mg e 8,7% con canagliflozin 300 mg in confronto a 2,6% nel gruppo di controllo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Nello studio cardiovascolare dedicato e nell'analisi aggregata più ampia, le interruzioni del trattamento dovute a reazioni avverse correlate alla deplezione di volume e le reazioni avverse gravi correlate alla deplezione di volume non erano aumentate con canagliflozin.

Ipoglicemia in terapia aggiuntiva con insulina o secretagoghi dell'insulina

La frequenza dell'ipoglicemia è stata bassa (circa 4%) in tutti i gruppi di trattamento, incluso il placebo, con canagliflozin in monoterapia o in aggiunta a metformina. Quando canagliflozin era associato alla terapia insulinica, l'ipoglicemia è stata osservata nel 49,3%, 48,2% e 36,8% dei pazienti trattati, rispettivamente, con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo; ipoglicemia grave si è verificata nell'1,8%, 2,7% e 2,5% dei pazienti trattati, rispettivamente, con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo. Quando canagliflozin era associato ad una sulfonilurea, l'ipoglicemia è stata osservata nel 4,1%, 12,5% e 5,8% dei pazienti trattati, rispettivamente, con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Infezioni micotiche genitali

Candidosi vulvovaginale (termine che comprende vulvovaginite e infezione micotica vulvovaginale) è stata riportata nel 10,4% e 11,4% delle pazienti trattate con canagliflozin 100 mg e canagliflozin 300 mg, rispettivamente, in confronto al 3,2% delle pazienti trattate con placebo. La maggior parte dei casi riportati di candidosi vulvovaginale sono comparsi durante i primi quattro mesi di trattamento con canagliflozin. Il 2,3% delle pazienti di sesso femminile che assumevano canagliflozin ha avuto più di una infezione. Complessivamente lo 0,7% di tutte le pazienti ha interrotto la somministrazione di canagliflozin a causa di candidosi vulvovaginale (vedere paragrafo 4.4).

Balanite o balanopostite da Candida sono state riportate nel 4,2% e 3,7% dei pazienti di sesso maschile trattati rispettivamente con canagliflozin 100 mg e canagliflozin 300 mg in confronto allo 0,6% nei pazienti trattati con placebo. Lo 0,9% dei pazienti maschi trattati con canagliflozin ha avuto più di una infezione. Complessivamente lo 0,5% dei pazienti di sesso maschile ha interrotto la somministrazione di canagliflozin a causa di balanite o balanopostite da Candida. In rare occasioni è stata riportata fimosi e talvolta è stata praticata la circoncisione (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni del tratto urinario

Sono state riportate più frequentemente infezioni del tratto urinario con canagliflozin 100 mg e 300 mg (5,9% versus 4,3%, rispettivamente) rispetto al 4,0% con placebo. La maggior parte delle infezioni era di grado da lieve a moderato, senza un aumento di reazioni avverse gravi. I soggetti hanno risposto ai trattamenti standard, continuando il trattamento con canagliflozin.

Frattura ossea

In uno studio cardiovascolare di 4.327 pazienti con noto o alto rischio di patologia cardiovascolare, le percentuali di incidenza di frattura ossea erano 1,6, 1,6 e 1,1 per 100 anni-paziente di esposizione a canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo, rispettivamente, con uno squilibrio iniziale delle fratture che si sono verificate entro le prime 26 settimane di terapia. In altri studi sul diabete di tipo 2 con canagliflozin, che hanno arruolato una popolazione diabetica in generale di circa 5.800 pazienti, non sono state osservate differenze nel rischio di fratture rispetto al controllo. Dopo 104 settimane di trattamento, canagliflozin non ha influenzato negativamente la densità minerale ossea.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

In una analisi aggregata di otto studi clinici controllati con placebo e controllati con attivo, il profilo di sicurezza nei pazienti anziani era generalmente consistente con quello nei pazienti più giovani. I pazienti di età ≥ 75 anni hanno avuto un'incidenza più elevata di reazioni avverse correlate alla

deplezione di volume (come capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione) con incidenze di 4,9%, 8,7% e 2,6% con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e nel gruppo di controllo, rispettivamente. Diminuzioni di eGFR (-3,6% e -5,2%) sono state riportate rispettivamente con canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispetto al gruppo di controllo (-3,0%) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Metformina

La Tabella 2 presenta le reazioni avverse riportate nei pazienti che hanno ricevuto metformina in monoterapia e che non sono state osservate nei pazienti che hanno ricevuto canagliflozin, classificate secondo la frequenza e la classificazione per sistemi e organi (SOC). Le frequenze si basano sulle informazioni disponibili dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della metformina.

Tabella 2: Frequenza delle reazioni avverse della metformina identificate dagli studi clinici e dai dati post-marketing

<i>Classificazione per sistemi e organi</i>	Reazione avversa
<i>Frequenza</i>	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
molto raro	Acidosi lattica, Carezza di vitamina B ₁₂ ^a
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
comune	Disturbi del gusto
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
molto comune	Sintomi gastrointestinali ^b
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
molto raro	Eritema, prurito e orticaria
<i>Patologie epatobiliari</i>	
molto raro	Test della funzionalità epatica anomali, epatite

^a Il trattamento a lungo termine con metformina è stato associato con una diminuzione dell'assorbimento della vitamina B₁₂, che molto raramente può risultare in una deficienza di vitamina B₁₂ (ad es., anaemia megaloblastica).

^b Sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito si verificano molto frequentemente durante l'inizio delle terapie e si risolvono spontaneamente in molti casi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Canagliflozin

Sono generalmente ben tollerate le dosi singole di canagliflozin fino a 1.600 mg in soggetti sani, e canagliflozin 300 mg due volte al giorno per 12 settimane nei pazienti con diabete di tipo 2.

Metformina

Non è stata riscontrata ipoglicemia con dosi di metformina cloridrato fino a 85 g, sebbene in tali circostanze si sia manifestata acidosi lattica. Sovradosaggi elevati di metformina o fattori di rischio concomitanti possono portare ad acidosi lattica. L'acidosi lattica rappresenta un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. Il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina cloridrato è l'emodialisi.

Terapia

In caso di sovradosaggio con Vokanamet, è ragionevole impiegare le usuali misure di supporto, ad es. rimuovere il materiale ancora presente nel tratto gastrointestinale, instaurare monitoraggio clinico e, se necessario, istituire misure cliniche sulla base dello stato clinico del paziente. Il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina è l'emodialisi. Canagliflozin è stato eliminato solo in modo trascurabile durante una sessione di emodialisi di 4 ore. Canagliflozin non è eliminabile con dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, associazione di ipoglicemizzanti orali.
Codice ATC: A10BD16.

Meccanismo d'azione

Vokanamet associa due principi attivi ipoglicemizzanti con meccanismi d'azione differenti e complementari per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: canagliflozin, un inibitore del trasportatore SGLT2 e metformina cloridrato, appartenente alla classe delle biguanidi.

CANAGLIFLOZIN

Il trasportatore SGLT2, espresso nei tubuli prossimali del rene, è responsabile della maggior parte del riassorbimento del glucosio filtrato dal lume tubulare. I pazienti diabetici hanno mostrato di avere un elevato riassorbimento renale di glucosio, che può contribuire alla persistenza di concentrazioni elevate di glucosio ematico. Canagliflozin è un inibitore attivo per via orale del SGLT2. Inibendo il SGLT2, canagliflozin riduce il riassorbimento del glucosio filtrato e abbassa la soglia renale per il glucosio (RT_G), aumentandone così l'UGE e abbassando le elevate concentrazioni plasmatiche di glucosio nei pazienti con diabete di tipo 2 per mezzo di questo meccanismo insulino-indipendente. L'aumento dell'UGE con l'inibizione di SGLT2 si traduce anche in una diuresi osmotica, con un effetto diuretico che porta alla riduzione della pressione arteriosa sistolica; l'aumento di UGE determina una perdita di calorie e pertanto una riduzione del peso corporeo, come dimostrato negli studi su pazienti con diabete di tipo 2.

L'azione di canagliflozin di aumento dell'UGE mediante la riduzione diretta del glucosio plasmatico è indipendente dall'insulina. Negli studi clinici con canagliflozin è stato osservato il miglioramento nella valutazione del modello omeostatico della funzionalità delle cellule beta (HOMA beta-cell) e della risposta di secrezione insulinica delle cellule beta provocata da un pasto misto.

Negli studi di fase 3, la somministrazione di canagliflozin 300 mg prima del pasto ha determinato una riduzione delle variazioni della glicemia postprandiale maggiore di quella osservata con la dose di 100 mg. Questo effetto di canagliflozin alla dose di 300 mg può, in parte, essere dovuto all'inibizione locale di SGLT1 intestinale (un importante trasportatore intestinale del glucosio) correlata a concentrazioni elevate transitorie di canagliflozin nel lume intestinale prima dell'assorbimento del farmaco (canagliflozin è un inibitore del trasportatore SGLT1 a bassa potenza). Gli studi non hanno rilevato malassorbimento di glucosio con canagliflozin.

METFORMINA

La metformina è una biguanide con effetti ipoglicemizzanti, che riduce i livelli di glucosio plasmatici sia basali sia post-prandiali. Essa non stimola la secrezione di insulina e perciò non produce ipoglicemia.

La metformina cloridrato può agire tramite tre meccanismi:

- riduzione della produzione di glucosio epatico tramite inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi,
- nel muscolo, aumentando la sensibilità all'insulina, migliorando a livello periferico la captazione e l'utilizzazione del glucosio,
- ritardo dell'assorbimento intestinale di glucosio.

La metformina stimola la sintesi di glicogeno intracellulare agendo sulla glicogeno sintetasi. La metformina aumenta la capacità di trasporto dei trasportatori di membrana del glucosio GLUT-1 e GLUT-4.

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo lipidico. Ciò è stato osservato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati, di medio o lungo termine: la metformina riduce il colesterolo totale, il colesterolo LDL ed i livelli di trigliceridi.

Effetti farmacodinamici di canagliflozin

Dopo dosi orali singole e multiple di canagliflozin somministrate a pazienti con diabete di tipo 2 sono state osservate diminuzioni dose-dipendenti di RT_G e aumenti di UGE. Partendo da un valore iniziale di RT_G di circa 13 mmol/L, la soppressione massima della RT_G media delle 24 ore è stata osservata, con la dose di 300 mg/die, a circa 4 mmol/L a 5 mmol/L nei pazienti con diabete di tipo 2 negli studi di fase 1, suggerendo un basso rischio di ipoglicemia indotta dal trattamento. Nei soggetti con diabete di tipo 2 trattati con 100 o 300 mg di canagliflozin negli studi di fase 1, le riduzioni di RT_G hanno portato ad aumenti di UGE che andavano da 77 g/die a 119 g/die; l'UGE osservata si traduce in una perdita da 308 kcal/die a 476 kcal/die. Le riduzioni di RT_G e gli aumenti di UGE si sono mantenuti in un periodo di trattamento di 26 settimane nei pazienti con diabete di tipo 2. Sono stati osservati incrementi moderati (generalmente da < 400 mL a 500 mL) del volume giornaliero di urina che si sono attenuati nel corso di alcuni giorni di somministrazione. L'escrezione urinaria di acido urico è stata aumentata transitoriamente da canagliflozin (del 19% rispetto al basale il giorno 1, e poi attenuandosi al 6% il giorno 2, e all'1% il giorno 13). Ciò è stato accompagnato da una prolungata riduzione della concentrazione sierica di acido urico di circa il 20%.

Efficacia e sicurezza clinica

La co-somministrazione di canagliflozin e metformina è stata studiata in pazienti con diabete di tipo 2 inadeguatamente controllato con metformina da sola o in associazione ad altri ipoglicemizzanti.

Non ci sono studi clinici di efficacia condotti con Vokanamet; tuttavia, è stata dimostrata la bioequivalenza di Vokanamet a canagliflozin e metformina co-somministrati in compresse separate nei soggetti sani.

CANAGLIFLOZIN

Un totale di 10.285 pazienti con diabete di tipo 2 hanno partecipato a nove studi clinici di efficacia e sicurezza, in doppio cieco, controllati, condotti per valutare gli effetti di canagliflozin sul controllo glicemico, includendo 5.151 pazienti trattati con canagliflozin in associazione a metformina. La distribuzione razziale dei pazienti che hanno ricevuto canagliflozin era: 72% Bianchi, 16% Asiatici, 4% Neri e 8% altri gruppi. Il 16% dei pazienti era ispanico. Circa il 58% dei pazienti era di sesso maschile. I pazienti avevano un'età media complessiva di 59,6 anni (range 21-96 anni); 3.082 pazienti avevano età ≥ 65 anni e 510 pazienti ≥ 75 anni. Il 58% dei pazienti aveva un indice di massa corporea (BMI) ≥ 30 kg/m².

Studi controllati verso placebo

Canagliflozin è stato studiato in duplice terapia con metformina, duplice terapia con una sulfonilurea, triplice terapia con metformina ed una sulfonilurea, triplice terapia con metformina e pioglitazone, come terapia aggiuntiva con insulina e in monoterapia (tabella 3). In generale, canagliflozin ha fornito risultati di controllo glicemico clinicamente e statisticamente significativi ($p < 0,001$) rispetto a placebo, che includono emoglobina glicosilata (HbA_{1c}), la percentuale di pazienti che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7%, variazione rispetto al basale della glicemia a digiuno (FPG) e 2 ore dopo il pasto (PPG). Inoltre si sono osservate riduzioni del peso corporeo e della pressione sistolica, rispetto a placebo.

Tabella 3: Risultati di efficacia in studi clinici controllati con placebo^a

Duplice terapia con metformina (26 settimane)			
	Canagliflozin + metformina		Placebo + metformina (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	7,94	7,95	7,96
Variatione dal basale (media aggiustata)	-0,79	-0,94	-0,17
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c

Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	88,7	85,4	86,7
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-3,7	-4,2	-1,2
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Triplice terapia con metformina e sulfonilurea (26 settimane)			
	Canagliflozin + metformina e sulfonilurea		Placebo + metformina e sulfonilurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	8,13	8,13	8,12
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,85	-1,06	-0,13
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	93,5	93,5	90,8
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-2,1	-2,6	-0,7
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Terapia aggiuntiva con insulina^d (18 settimane)			
	Canagliflozin + insulina		Placebo + insulina (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	8,33	8,27	8,20
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,63	-0,72	0,01
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	96,9	96,7	97,7
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-1,8	-2,3	0,1
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 97,5%)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Popolazione *intent-to-treat* utilizzando l'ultima osservazione in studio prima di una terapia di emergenza glicemica.

^b $p < 0,001$ *versus* placebo.

^c Non pertinente.

^d Canagliflozin in aggiunta all'insulina (con o senza altri ipoglicemizzanti).

Oltre agli studi presentati sopra, i risultati di efficacia sulla glicemia osservati in un sotto-studio di 18 settimane in duplice terapia con una sulfonilurea e in uno studio di 26 settimane in triplice terapia con metformina e pioglitazone sono stati generalmente simili a quelli osservati negli altri studi.

Uno studio dedicato ha dimostrato che la co-somministrazione di canagliflozin alla dose di 50 mg e 150 mg due volte al giorno come duplice terapia con metformina ha prodotto risultati clinicamente e statisticamente significativi rispetto al placebo nel controllo glicemico, compreso l'HbA_{1c}, la percentuale di pazienti che hanno raggiunto valori di HbA_{1c} < 7%, variazioni dal basale del FPG e nelle riduzioni di peso corporeo come mostrato nella tabella 4.

Tabella 4: Risultati di efficacia nello studio clinico controllato con placebo di canagliflozin due volte al giorno^a

	Canagliflozin		Placebo (N = 93)
	50 mg due volte al giorno (N = 93)	150 mg due volte al giorno (N = 93)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	7,63	7,53	7,66
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,45	-0,61	-0,01
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	90,59	90,44	90,37
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-2,8	-3,2	-0,6
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Popolazione *intent-to-treat* utilizzando l'ultimo studio osservazionale.

^b p < 0,001 rispetto a placebo.

^c Non applicabile.

^d p = 0,013 rispetto a placebo.

Studi controllati verso farmaco attivo

Canagliflozin è stato posto a confronto con glimepiride in duplice terapia con metformina, e confrontato con sitagliptin in triplice terapia aggiunti a metformina ed una sulfonilurea (tabella 5). Canagliflozin 100 mg una volta al giorno in duplice terapia con metformina ha determinato riduzioni di HbA_{1c} dal basale simili e la dose di 300 mg ha determinato riduzioni di HbA_{1c} superiori (p < 0,05) rispetto a glimepiride, dimostrando così la sua non-inferiorità. Una percentuale minore di pazienti trattati con canagliflozin 100 mg una volta al giorno (5,6%) e canagliflozin 300 mg una volta al giorno (4,9%) ha avuto almeno un evento di ipoglicemia nelle 52 settimane di trattamento, rispetto al gruppo trattato con glimepiride (34,2%). Nello studio che ha confrontato canagliflozin 300 mg una volta al giorno con sitagliptin 100 mg in triplice terapia con metformina ed una sulfonilurea, canagliflozin ha dimostrato una riduzione di HbA_{1c} non-inferiore (p < 0,05) e superiore (p < 0,05) rispetto a sitagliptin. L'incidenza di episodi/eventi di ipoglicemia con canagliflozin 300 mg una volta al giorno e sitagliptin 100 mg è stata 40,7% e 43,2%, rispettivamente. Sono stati osservati anche significativi miglioramenti del peso corporeo e riduzioni della pressione sistolica sia in confronto a glimepiride che a sitagliptin.

Tabella 5: Risultati di efficacia in studi clinici verso controllo attivo^a

Confronto con glimepiride in duplice terapia con metformina (52 settimane)			
	Canagliflozin + metformina		Glimepiride (titolata) + metformina (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	7,78	7,79	7,83
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,82	-0,93	-0,81
Differenza da glimepiride (media aggiustata) (IC 95%)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	86,8	86,6	86,6
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-4,2	-4,7	1,0
Differenza da glimepiride (media aggiustata) (IC 95%)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c

Confronto con sitagliptin in triplice terapia con metformina e sulfonilurea (52 settimane)		
	Canagliflozin 300 mg + metformina e sulfonilurea (N = 377)	Sitagliptin 100 mg + metformina e sulfonilurea (N = 378)
HbA_{1c} (%)		
Basale (media)	8,12	8,13
Variazione dal basale (media aggiustata)	-1,03	-0,66
Differenza da sitagliptin (media aggiustata) (IC 95%)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Peso corporeo		
Basale (media) in kg	87,6	89,6
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-2,5	0,3
Differenza da sitagliptin (media aggiustata) (IC 95%)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c

^a Popolazione *intent-to-treat* utilizzando l'ultima osservazione in studio prima di una terapia di emergenza glicemica.

^b $p < 0,05$.

^c Non pertinente.

^d $p < 0,001$.

Popolazioni speciali

In due studi condotti in popolazioni speciali (pazienti anziani e pazienti con malattia cardiovascolare o ad alto rischio di malattia cardiovascolare), canagliflozin è stato aggiunto agli attuali trattamenti stabilizzati per il diabete (dieta, monoterapia o terapia di associazione).

Pazienti anziani

Un totale di 714 pazienti di età ≥ 55 e ≤ 80 anni (227 pazienti da 65 a < 75 anni e 46 pazienti da 75 a ≤ 80) con inadeguato controllo glicemico del trattamento antidiabetico corrente (medicinali ipoglicemizzanti e/o dieta ed esercizio fisico) hanno partecipato per 26 settimane a uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo. Sono state osservate variazioni dal basale statisticamente significative ($p < 0,001$) dell'HbA_{1c} rispetto al placebo, di -0,57% e -0,70% rispettivamente per 100 mg una volta al giorno e 300 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Glucosio plasmatico a digiuno

In quattro studi controllati verso placebo, il trattamento con canagliflozin in monoterapia o in terapia aggiuntiva con uno o due ipoglicemizzanti orali ha determinato variazioni medie di FPG dal basale, rispetto al placebo, comprese tra -1,2 mmol/L e -1,9 mmol/L per canagliflozin 100 mg una volta al giorno, e tra -1,9 mmol/L e -2,4 mmol/L per canagliflozin 300 mg una volta al giorno, rispettivamente. Queste riduzioni si sono mantenute per tutto il periodo di trattamento ed erano vicine al valore massimo già dopo il primo giorno di trattamento.

Glucosio postprandiale

Utilizzando un test di valutazione dopo un pasto misto, canagliflozin in monoterapia o in terapia aggiuntiva con uno o due ipoglicemizzanti orali ha ridotto la glicemia postprandiale (PPG) dal basale rispetto a placebo di un valore tra -1,5 mmol/L e -2,7 mmol/L per canagliflozin 100 mg una volta al giorno, e tra -2,1 mmol/L e -3,5 mmol/L per la dose di 300 mg una volta al giorno, in funzione della riduzione della concentrazione di glucosio preprandiale e delle ridotte variazioni di quello postprandiale.

Peso corporeo

Canagliflozin 100 mg e 300 mg una volta al giorno in duplice o triplice terapia aggiuntiva con metformina ha determinato riduzioni percentuali di peso corporeo statisticamente significative rispetto a placebo a 26 settimane. In due studi di 52 settimane controllati verso farmaco attivo che hanno confrontato canagliflozin con glimepiride e sitagliptin, le riduzioni percentuali medie sostenute e statisticamente significative del peso corporeo per canagliflozin in aggiunta a metformina sono state -4,2% per canagliflozin 100 mg una volta al giorno e -4,7% per canagliflozin 300 mg una volta al giorno, rispetto all'associazione glimepiride + metformina (1,0%), e -2,5% per canagliflozin 300 mg

una volta al giorno in associazione a metformina ed una sulfonilurea in confronto a sitagliptin in associazione a metformina ed una sulfonilurea (0,3%).

Un sottogruppo di pazienti (N = 208) dello studio controllato in duplice terapia con metformina, sottoposti a densitometria a doppia energia (DXA) ed una tomografia computerizzata addominale (TC) per valutare la composizione corporea, ha dimostrato che circa i due terzi del peso perso con canagliflozin sono dovuti alla perdita di massa grassa, con perdita di quantità simili di grasso viscerale e sottocutaneo addominale.

Duecentoundici (211) pazienti dello studio clinico nei pazienti anziani hanno partecipato ad un sottostudio sulla composizione corporea analizzata con DXA. Questo ha dimostrato che circa i due terzi del peso perso associato a canagliflozin rispetto a placebo sono dovuti alla perdita di massa grassa. Non ci sono state variazioni degne di nota della densità ossea nelle regioni trabecolari e corticali.

Sicurezza cardiovascolare

È stata condotta una metanalisi *ad interim* prestabilita degli eventi cardiovascolari giudicati come maggiori negli studi clinici di fase 2 e 3 in 9.632 pazienti con diabete di tipo 2, includendo 4.327 pazienti (44,9%) con malattia cardiovascolare o ad alto rischio per malattia cardiovascolare partecipanti ad uno studio cardiovascolare ancora in corso. L'*hazard ratio* per l'endpoint composito primario (tempo all'evento di morte cardiovascolare, ictus non fatale, infarto miocardico non fatale o angina instabile con necessità di ospedalizzazione) per canagliflozin (entrambe le dosi considerate insieme) *versus* la combinazione dei confronti attivi e placebo era di 0,91 (IC 95% 0,68-1,22); pertanto non c'è evidenza di un aumento del rischio cardiovascolare con canagliflozin rispetto ai confronti. I valori di *hazard ratio* erano simili per le dosi giornaliere di 100 mg e 300 mg.

Pressione arteriosa

In un'analisi di quattro studi clinici di 26 settimane controllati verso placebo (N = 2.313), il trattamento con canagliflozin 100 mg e 300 mg una volta al giorno ha determinato riduzioni medie della pressione sistolica rispettivamente di -3,9 mmHg e -5,3 mmHg, in confronto a -0,1 mmHg con placebo, ed un effetto minore sulla pressione diastolica, con variazioni medie di -2,1 mmHg e -2,5 mmHg, rispettivamente per canagliflozin 100 mg e 300 mg una volta al giorno, in confronto a -0,3 mmHg con placebo. Non c'è stata variazione degna di nota nella frequenza cardiaca.

Pazienti con HbA_{1c} basale compresa tra > 10% e ≤ 12%

Un sottostudio sui pazienti con HbA_{1c} basale da > 10% a ≤ 12% con canagliflozin in monoterapia ha fatto registrare riduzioni dal basale di HbA_{1c} (non aggiustato con placebo) del -2,13% e -2,56% rispettivamente per canagliflozin 100 mg e 300 mg una volta al giorno.

METFORMINA

Uno studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito i benefici a lungo termine del controllo intensivo del glucosio ematico nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati riguardanti i pazienti in sovrappeso trattati con metformina dopo fallimento della sola dieta ha mostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di ogni complicanza correlata al diabete nel gruppo trattato con metformina (29,8 eventi/1.000 pazienti-anno) rispetto alla sola dieta (43,3 eventi/1.000 pazienti-anno), $p = 0,0023$, e verso i gruppi trattati con terapia combinata con sulfonilurea e monoterapia insulinica (40,1 eventi/1.000 pazienti-anno), $p = 0,0034$,
- una significativa riduzione del rischio assoluto di ogni tipo di mortalità correlata al diabete:
- metformina 7,5 eventi/1.000 pazienti-anno, sola dieta 12,7 eventi/1.000 pazienti-anno, $p = 0,017$,
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità globale: metformina 13,5 eventi/1.000 pazienti-anno rispetto alla sola dieta 20,6 eventi/1.000 pazienti-anno, ($p = 0,011$), e rispetto ai gruppi trattati con terapia combinata con sulfonilurea e monoterapia insulinica 18,9 eventi/1.000 pazienti-anno ($p = 0,021$),
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina 11 eventi/1.000 pazienti-anno, sola dieta 18 eventi/1.000 pazienti-anno, ($p = 0,01$).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Vokanamet in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

VOKANAMET

Studi di bioequivalenza in soggetti sani hanno dimostrato che le compresse combinate di Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg e 150 mg/1000 mg sono bioequivalenti alla co-somministrazione delle singole compresse di canagliflozin e metformina.

La somministrazione di Vokanamet 150 mg/1000 mg con il cibo è risultata non modificare l'esposizione globale a canagliflozin. Non ci sono state modifiche nell'AUC di metformina; tuttavia, la concentrazione media sierica di picco di metformina era diminuita del 16% quando somministrata con il cibo. Un tempo ritardato nella concentrazione plasmatica di picco era osservata per entrambi i componenti (2 ore per canagliflozin e 1 ora per metformina) a stomaco pieno. Questi cambiamenti non sembrano essere clinicamente rilevanti. Poiché si raccomanda la somministrazione di metformina con il cibo al fine di ridurre l'incidenza di reazioni avverse gastrointestinali, è raccomandato di assumere Vokanamet con il cibo per ridurre l'intollerabilità gastrointestinale associata a metformina.

CANAGLIFLOZIN

La farmacocinetica di canagliflozin è essenzialmente simile nei soggetti sani e nei pazienti con diabete di tipo 2. Dopo somministrazione orale di una singola dose di 100 mg e 300 mg in soggetti sani, canagliflozin è stato rapidamente assorbito, raggiungendo la concentrazione plasmatica di picco (T_{max} mediana) 1-2 ore post-dose. C_{max} plasmatica ed AUC di canagliflozin aumentano in maniera proporzionale alla dose nel range da 50 a 300 mg. L'emivita terminale apparente ($t_{1/2}$) (espressa come media \pm deviazione standard) era di $10,6 \pm 2,13$ ore e di $13,1 \pm 3,28$ ore per le dosi di 100 e 300 mg, rispettivamente. Lo *steady-state* è stato raggiunto dopo 4-5 giorni con la mono-somministrazione giornaliera di canagliflozin da 100 a 300 mg. Canagliflozin non mostra una farmacocinetica tempo-dipendente e l'accumulo plasmatico arriva al 36% dopo dosi multiple di 100 mg e 300 mg.

Assorbimento

La biodisponibilità media assoluta di canagliflozin è approssimativamente del 65%. La co-somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi non ha effetto sulla farmacocinetica di canagliflozin; pertanto, canagliflozin può essere assunto con o senza il cibo (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione (V_d) di canagliflozin allo *steady-state* dopo una singola infusione endovenosa in soggetti sani era di 119 litri, suggerendo una vasta distribuzione nei tessuti. Canagliflozin si lega in modo importante alle proteine plasmatiche (99%), principalmente all'albumina. Il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni plasmatiche di canagliflozin. Il legame alle proteine plasmatiche non è alterato in modo significativo nei pazienti con compromissione renale o epatica.

Biotrasformazione

La *O*-glucuronidazione è la principale via metabolica di eliminazione di canagliflozin, operata principalmente da UGT1A9 e UGT2B4 che producono due metaboliti inattivi *O*-glucuronidati. Nell'uomo il metabolismo di canagliflozin mediato dal CYP3A4 (ossidativo) è minimo (circa il 7%).

Negli studi *in vitro*, canagliflozin non ha inibito i citocromi P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, o CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, nè indotto CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 a concentrazioni maggiori di quelle terapeutiche. Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti sul CYP3A4 *in vivo* (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

Dopo una singola dose orale di [¹⁴C] canagliflozin nei soggetti sani, il 41,5%, 7,0% e 3,2% della dose radioattiva somministrata è stata ritrovata nelle feci rispettivamente come canagliflozin, un metabolita idrossilato e un metabolita *O*-glucuronide. La circolazione enteroepatica di canagliflozin è trascurabile.

Circa il 33% della dose radioattiva somministrata è stata escreta nell'urina, principalmente come metaboliti *O*-glucuronide (30,5%). Meno dell'1% della dose è escreto come canagliflozin immodificato nell'urina. La *clearance* renale di canagliflozin 100 e 300 mg va da 1,30 mL/min a 1,55 mL/min.

Canagliflozin è una sostanza a lenta eliminazione, con una *clearance* sistemica media di circa 192 mL/min dopo somministrazione endovenosa nei soggetti sani.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale

Uno studio in aperto a singola dose ha valutato la farmacocinetica di canagliflozin 200 mg nei soggetti con vari gradi di compromissione renale (classificato in base alla CrCl con l'equazione di Cockcroft-Gault) in confronto a soggetti sani. Lo studio includeva 8 soggetti con funzione renale normale (CrCl ≥ 80 mL/min), 8 soggetti con compromissione renale lieve (CrCl da 50 mL/min a < 80 mL/min), 8 soggetti con compromissione renale moderata (CrCl da 30 a < 50 mL/min), 8 soggetti con compromissione renale grave (CrCl < 30 mL/min) e anche 8 soggetti con ESRD in emodialisi.

La C_{max} di canagliflozin è risultata moderatamente aumentata del 13%, 29% e 29% rispettivamente nei soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e grave, ma non nei soggetti emodializzati. Rispetto ai soggetti sani, l'AUC plasmatica di canagliflozin era aumentata di circa il 17%, 63% e 50% rispettivamente nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata e grave, ma era simile per i soggetti ESRD e i soggetti sani.

La rimozione di canagliflozin con emodialisi è trascurabile.

Pazienti con compromissione epatica

Rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale, i rapporti delle medie geometriche per C_{max} e AUC_{∞} di canagliflozin erano del 107% e 110% nei soggetti in classe Child-Pugh A (compromissione epatica lieve) e del 96% e 111% nei soggetti in classe Child-Pugh B (compromissione epatica moderata) dopo somministrazione di una singola dose di 300 mg di canagliflozin.

Queste differenze non sono considerate clinicamente significative.

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

In base a un'analisi di farmacocinetica di popolazione, l'età non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di canagliflozin (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi per caratterizzare la farmacocinetica di canagliflozin nei pazienti pediatrici.

Altre popolazioni speciali

Farmacogenetica

Sia UGT1A9 e UGT2B4 sono soggetti a polimorfismi genetici. In una analisi aggregata di dati clinici, è stato osservato un aumento dell'AUC di canagliflozin del 26% nei portatori di UGT1A9*1/*3 e del 18% nei portatori di UGT2B4*2/*2. Non ci si aspetta che questi aumenti dell'esposizione di canagliflozin siano clinicamente rilevanti. L'effetto sugli omozigoti (UGT1A9*3/*3, frequenza < 0,1%) è probabilmente più marcato ma non è stato studiato.

Genere, razza/etnia o indice di massa corporea non hanno avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di canagliflozin in un'analisi di farmacocinetica di popolazione.

METFORMINA

Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina cloridrato compressa, la C_{max} è raggiunta in circa 2,5 ore (T_{max}). La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina cloridrato da 500 mg o 850 mg è circa del 50-60% in soggetti sani. Dopo una dose orale la frazione non assorbita che si ritrova nelle feci risulta del 20-30%.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile ed incompleto. Si presume che la farmacocinetica di assorbimento di metformina sia non-lineare.

Alle dosi e secondo la posologia raccomandate di metformina, le concentrazioni plasmatiche dello stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a 1 microgrammo/ml. Negli studi clinici controllati, la C_{max} non ha superato i 5 microgrammi/ml, anche alle dosi massime.

Il cibo diminuisce la porzione e ritarda leggermente l'assorbimento di metformina. A seguito della somministrazione di una compressa da 850 mg, la concentrazione plasmatica al picco è risultata del 40% inferiore, l'AUC si è ridotta del 25% e il tempo al picco della concentrazione plasmatica si è prolungato di 35 minuti. Non è nota la rilevanza clinica di questa diminuzione.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è minore rispetto al picco plasmatico e compare approssimativamente con la stessa tempistica. Gli eritrociti rappresentano con estrema probabilità un compartimento di distribuzione secondario. Il V_d medio è risultato variabile tra 63 e 276 litri.

Biotrasformazione

La metformina viene escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

Eliminazione

La *clearance* renale della metformina è > 400 ml/min ed indica che la metformina cloridrato viene eliminata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. A seguito di una dose orale, l'emivita apparente terminale di eliminazione è di circa 6,5 ore.

Quando la funzione renale è compromessa, la *clearance* renale è diminuita in proporzione a quella della creatinina e quindi l'emivita di eliminazione è prolungata, con il conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma.

Popolazione pediatrica

Studio a dose singola: dopo dosi singole di metformina cloridrato 500 mg, i pazienti pediatrici hanno mostrato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato negli adulti sani.

Studio a dosi multiple: i dati sono ristretti ad un solo studio. Dopo dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici il picco di C_{max} e AUC_{0-t} erano ridotti rispettivamente di circa 33% e 40 %, rispetto ai diabetici adulti che hanno ricevuto dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Dato che la dose è titolata singolarmente sulla base del controllo glicemico, questo dato è di rilevanza clinica limitata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Canagliflozin

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Canagliflozin non ha mostrato effetti sulla fertilità e sullo sviluppo iniziale dell'embrione nei ratti esposti a dosi fino a 19 volte superiori alla dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD).

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti, sono stati osservati dei ritardi nell'ossificazione delle ossa del metatarso ad esposizioni sistemiche 73 volte e 19 volte più alte rispetto l'esposizione clinica alle dosi di 100 mg e 300 mg. Non è noto se i ritardi dell'ossificazione possono essere attribuiti agli effetti di canagliflozin sull'omeostasi del calcio osservati nei ratti adulti.

In uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale, canagliflozin somministrato in ratti femmina dal giorno 6 di gestazione al giorno 20 di allattamento ha provocato aumenti di peso corporeo nella prole maschile e femminile a dosi tossiche per le madri > 30 mg/kg/die (esposizioni a canagliflozin $\geq 5,9$ volte superiori a quella della MHRD). La tossicità materna era limitata a una diminuita crescita del peso corporeo.

Uno studio condotto sui ratti giovani, ai quali è stato somministrato canagliflozin dal giorno 1 al giorno 90 postnatale, non ha mostrato un aumento della sensibilità rispetto agli effetti osservati nei ratti adulti. Tuttavia, è stata osservata la dilatazione delle pelvi renali con un livello senza effetti avversi osservabili (NOEL) ad esposizioni, rispettivamente, 2,4 volte e 0,6 volte l'esposizione clinica alle dosi di 100 mg e 300 mg, e non vi è stata inversione completa entro il periodo di recupero di circa un mese. Riscontri renali persistenti nei ratti giovani possono essere probabilmente attribuiti alla ridotta capacità del rene in sviluppo del ratto a gestire gli aumentati volumi di urina dovuti a canagliflozin, in quanto la maturazione funzionale del rene del ratto continua fino alle 6 settimane di età.

In uno studio di 2 anni, canagliflozin non ha aumentato l'incidenza di tumori in topi maschi e femmine alle dosi di 10, 30 e 100 mg/kg. La dose più alta di 100 mg/kg, ha causato un'AUC fino a 14 volte quella dopo esposizione alla dose clinica di 300 mg. Canagliflozin ha aumentato l'incidenza di tumori nelle cellule di Leydig testicolari nei ratti maschi a tutte le dosi testate (10, 30 e 100 mg/kg); la dose più bassa, di 10 mg/kg, ha prodotto un'AUC di circa 1,5 volte l'esposizione alla dose clinica di 300 mg. Dosi alte di canagliflozin (100 mg/kg) in ratti maschi e femmine hanno aumentato l'incidenza di feocromocitomi e tumori renali tubulari. La NOEL di 30 mg/kg/die per feocromocitomi e tumori renali tubulari è circa 4,5 volte l'AUC dopo esposizione alla dose clinica giornaliera di 300 mg. Sulla base degli studi preclinici e clinici meccanicistici, i tumori alle cellule di Leydig, quelli renali tubulari e il feocromocitoma sono considerati ratto-specifici. I tumori renali tubulari e i feocromocitomi indotti da canagliflozin nei ratti sembrano essere causati da malassorbimento dei carboidrati in conseguenza dell'attività inibitoria intestinale su SGLT1 da parte di canagliflozin nell'intestino dei ratti; gli studi clinici meccanicistici non hanno dimostrato malassorbimento dei carboidrati nell'uomo a dosi di canagliflozin fino a 2 volte la dose massima clinicamente raccomandata. I tumori alle cellule di Leydig sono associati ad un aumento dell'ormone luteinizzante (LH), che è un meccanismo noto di formazione del tumore a cellule di Leydig nel ratto. In uno studio clinico di 12 settimane non c'è stato incremento di LH non stimolato nei pazienti di sesso maschile trattati con canagliflozin.

Metformina

Dati preclinici relativi a metformina basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva, non rivelano particolari rischi per l'uomo.

Valutazione del rischio ambientale: non è previsto alcun impatto ambientale dall'uso clinico di entrambe le sostanze attive, canagliflozin o metformina, presenti in Vokanamet.

Canagliflozin/Metformina

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti, metformina da sola (300 mg/kg/giorno) ha causato ossificazione assente/incompleta, mentre con canagliflozin da solo (60 mg/kg/giorno) non si sono avuti effetti. Quando è stato somministrato canagliflozin/metformina alla dose 60/300 mg/kg/giorno (livelli di esposizione pari a 11 e 13 volte l'esposizione clinica per canagliflozin e metformina, rispettivamente, alle dosi 300/2000 mg), gli effetti sono stati più pronunciati rispetto alla sola metformina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Ipromellosa
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

Film di rivestimento

150 mg/1000 mg:
Macrogol (3350)
Alcol polivinilico
Talco
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in HDPE con chiusura a prova di bambino, sigillo ad induzione e dessiccante.
I flaconi contengono 20 o 60 compresse rivestite con film.

Confezioni:

1 x 20 compresse rivestite con film
1 x 60 compresse rivestite con film
180 (3 x 60) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/918/010 (20 compresse)
EU/1/14/918/011 (60 compresse)
EU/1/14/918/012 (180 compresse)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 23 Aprile 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Janssen-Cilag S.p.A.
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vokanamet 50 mg/850 mg compresse rivestite con film
Vokanamet 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film
Vokanamet 150 mg/850 mg compresse rivestite con film
Vokanamet 150 mg/1000 mg compresse rivestite con film
canagliflozin/metformina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 50 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.
Ogni compressa rivestita con film contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 50 mg di canagliflozin e 1000 mg di metformina cloridrato.
Ogni compressa rivestita con film contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 150 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.
Ogni compressa rivestita con film contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 150 mg di canagliflozin e 1000 mg di metformina cloridrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

20 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film. I singoli flaconi della confezione multipla non possono essere venduti separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 compresse)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 compresse)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 compresse)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 compresse)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 compresse)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 compresse)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 compresse)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 compresse)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 compresse)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 compresse)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 compresse)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 compresse)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

vokanamet 50 mg/850 mg
vokanamet 50 mg/1000 mg
vokanamet 150 mg/850 mg
vokanamet 150 mg/1000 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vokanamet 50 mg/850 mg compresse rivestite con film
Vokanamet 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film
Vokanamet 150 mg/850 mg compresse rivestite con film
Vokanamet 150 mg/1000 mg compresse rivestite con film
canagliflozin/metformina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 50 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.
Ogni compressa rivestita con film contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 50 mg di canagliflozin e 1000 mg di metformina cloridrato.
Ogni compressa rivestita con film contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 150 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.
Ogni compressa rivestita con film contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 150 mg di canagliflozin e 1000 mg di metformina cloridrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

20 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 compresse)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 compresse)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 compresse)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 compresse)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 compresse)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 compresse)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 compresse)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 compresse)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 compresse)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 compresse)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 compresse)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 compresse)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ETICHETTA (multipack)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vokanamet 50 mg/850 mg compresse rivestite con film
Vokanamet 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film
Vokanamet 150 mg/850 mg compresse rivestite con film
Vokanamet 150 mg/1000 mg compresse rivestite con film
canagliflozin/metformina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 50 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.
Ogni compressa rivestita con film contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 50 mg di canagliflozin e 1000 mg di metformina cloridrato.
Ogni compressa rivestita con film contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 150 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.
Ogni compressa rivestita con film contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 150 mg di canagliflozin e 1000 mg di metformina cloridrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Multipack: 180 compresse rivestite con film (3 confezioni da 60)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 compresse)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 compresse)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 compresse)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 compresse)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

vokanamet 50 mg/850 mg
vokanamet 50 mg/1000 mg
vokanamet 150 mg/850 mg
vokanamet 150 mg/1000 mg

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Vokanamet 50 mg/850 mg compresse rivestite con film
Vokanamet 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film
Vokanamet 150 mg/850 mg compresse rivestite con film
Vokanamet 150 mg/1000 mg compresse rivestite con film

canagliflozin/metformina cloridrato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Vokanamet e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Vokanamet
3. Come prendere Vokanamet
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vokanamet
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Vokanamet e a cosa serve

Vokanamet contiene due differenti principi attivi, canagliflozin e metformina. Questi sono due medicinali che lavorano insieme con un meccanismo differente per ridurre i livelli di glucosio (zucchero) nel sangue negli adulti con diabete di tipo 2.

Questo medicinale può essere usato da solo o insieme ad altri medicinali che lei utilizza per il diabete di tipo 2 (come insulina, un inibitore della DPP-4 [sitagliptin, saxagliptin o linagliptin], una sulfonilurea [glimepiride o glipizide] o pioglitazone) che abbassano i livelli di zucchero nel sangue. Può darsi che stia già assumendo uno o più di questi medicinali per il trattamento del diabete di tipo 2. Vokanamet è utilizzato quando lo zucchero presente nel sangue non è adeguatamente controllato dalla metformina da sola o insieme ad altri medicinali per il diabete. Se sta già assumendo sia canagliflozin che metformina come compresse singole, Vokanamet può sostituirle con un'unica compressa.

È importante che continui a seguire i consigli ricevuti dal medico o dall'infermiere relativamente alla dieta e all'esercizio fisico.

Che cos'è il diabete di tipo 2?

Il diabete di tipo 2 è una condizione in cui l'organismo non produce abbastanza insulina o l'insulina prodotta dall'organismo non funziona come dovrebbe. L'organismo può anche produrre troppi zuccheri. Quando questo accade, lo zucchero (glucosio) si accumula nel sangue. Ciò può portare a gravi condizioni di salute come malattie del cuore e dei reni, cecità e amputazioni.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Vokanamet

Non prenda Vokanamet

- se è allergico a canagliflozin, a metformina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se soffre di problemi ai reni o al fegato
- se ha una grave infezione
- se ha perso molta acqua dal corpo (disidratazione), ad es. a causa di una prolungata o grave diarrea o se ha vomitato diverse volte consecutivamente
- se ha pre-coma diabetico
- se ha chetoacidosi diabetica (una complicazione del diabete con elevati livelli di zucchero nel sangue, rapida perdita di peso, nausea o vomito)
- se ha avuto di recente un attacco di cuore o ha gravi problemi circolatori, come uno 'shock' o difficoltà respiratorie
- se beve alcol in eccesso (sia giornalmente che qualche volta)
- se ha o ha avuto di recente un infarto.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di assumere questo medicinale e durante il trattamento:

- per avere informazioni su cosa fare per prevenire la disidratazione
- se ha il diabete di tipo 1 (cioè il suo organismo non produce insulina). Vokanamet non deve essere usato per trattare questa condizione.
- se si verifica una perdita di peso rapida, nausea o vomito, mal di stomaco, sete eccessiva, respirazione profonda e rapida, confusione, insolita sonnolenza o stanchezza, odore dolciastro del respiro, sapore dolciastro o metallico in bocca o un odore diverso dell'urina o del sudore, contattare un medico o l'ospedale più vicino. Questi sintomi possono essere segno di "chetoacidosi diabetica" - un problema che si può verificare con il diabete a causa dell'aumento dei livelli dei "corpi chetonici" nelle urine o nel sangue, riscontrato negli esami. Il rischio di sviluppare chetoacidosi diabetica può aumentare in caso di digiuno prolungato, consumo eccessivo di alcol, disidratazione, improvvisa riduzione della dose di insulina o una maggiore necessità di insulina a seguito di un intervento chirurgico maggiore o malattia grave.
- se ha mai avuto una malattia cardiaca grave o ha avuto un ictus
- se sta assumendo un medicinale per abbassare la pressione sanguigna (antipertensivo) o ha mai avuto pressione bassa (ipotensione). Maggiori informazioni sono fornite più avanti nel paragrafo "Altri medicinali e Vokanamet".

Funzionamento dei reni

La sua funzionalità renale dovrà essere controllata per mezzo di esami del sangue prima che inizi a prendere e mentre sta prendendo questo medicinale.

Attenzione agli effetti indesiderati

L'acidosi lattica è una emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. Se manifesta uno qualsiasi dei segni di acidosi lattica, che includono sensazione di malessere (nausea) o stato di malessere (vomito), mal di stomaco, debolezza grave, crampi muscolari, inspiegabile perdita di peso, respiro rapido o sensazione di freddo o malessere, **interrompa immediatamente Vokanamet e contatti un medico o raggiunga subito l'ospedale più vicino.** Vedere paragrafo 4.

Intervento chirurgico e esami radiologici

Informi il medico se sta prendendo Vokanamet e sta per essere sottoposto a:

- un intervento chirurgico in anestesia generale, spinale o epidurale. Può essere necessario interrompere Vokanamet per un paio di giorni prima e dopo l'intervento.
- un esame radiologico in cui le sarà iniettato un mezzo di contrasto. Sarà necessario interrompere la terapia con Vokanamet prima o al momento dell'esame e per 2 o più giorni dopo l'esame. Prima di riprendere Vokanamet deve essere valutata la funzionalità dei reni.

Il medico deciderà se sarà necessario assumere un altro trattamento per controllare lo zucchero nel sangue mentre ha interrotto l'assunzione di Vokanamet. È importante che lei segua attentamente le istruzioni del medico.

Glucosio nell'urina

A causa del modo con cui canagliflozin agisce, il test dello zucchero (glucosio) nell'urina risulterà positivo durante la terapia.

Bambini e adolescenti

Vokanamet non è raccomandato per bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni.

Altri medicinali e Vokanamet

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale. Questo perché questo medicinale può influenzare l'azione di alcuni medicinali, oppure questi possono influenzare l'azione di questo medicinale.

In particolare, deve informare il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- insulina o una sulfonilurea (glimepiride o glipizide) per il diabete: il medico potrebbe ridurre la dose per evitare che il livello di zucchero nel sangue diventi troppo basso (ipoglicemia)
- medicinali usati per abbassare la pressione del sangue (antipertensivi), inclusi i diuretici (medicinali che si usano per eliminare livelli eccessivi di liquidi dall'organismo) dato che questo medicinale può anche diminuire la pressione sanguigna attraverso l'eliminazione dell'acqua in eccesso dall'organismo. Possibili segni di eccessiva perdita di liquidi dall'organismo sono elencati al paragrafo 4 sotto "Disidratazione"
- Erba di San Giovanni (una preparazione di erboristeria per il trattamento della depressione)
- carbamazepina, fenitoina o fenobarbitale (usati per controllare le crisi epilettiche)
- efavirenz o ritonavir (usato per il trattamento dell'infezione da HIV)
- rifampicina (antibiotico usato per trattare la tubercolosi)
- colestiramina (un medicinale usato per ridurre i livelli di colesterolo nel sangue). Vedere paragrafo 3 "Come prendere Vokanamet"
- digossina o digitossina (medicinali usati per alcuni problemi cardiaci). Il livello di digossina o digitossina nel sangue può aver bisogno di essere controllato se questi medicinali sono assunti con Vokanamet
- dabigatran (medicinale anticoagulante che diminuisce il rischio di formazione di trombi)
- medicinali che contengono alcol. Vedere paragrafo "Vokanamet con alcol"
- mezzi di contrasto iodati (medicinali usati durante un esame radiologico). Vedere paragrafo "Intevento chirurgico e esami radiologici"
- cimetidina (medicinale usato per trattare problemi di stomaco)
- corticosteroidi (usati per trattare una varietà di condizioni, come infiammazione grave della pelle o l'asma) che vengono somministrati per bocca, per via iniettiva o tramite inalazione
- beta-2-agonisti (come salbutamolo o terbutalina) usati per trattare l'asma.

Vokanamet con alcol

Quando assume questo medicinale eviti di consumare grandi quantità di alcol o di medicinali contenenti alcol. Questo perché se assume troppo alcol aumenta il rischio di accumulo di acido lattico nel sangue (acidosi lattica). Questo è più probabile se si è già a digiuno, in caso di malnutrizione o problemi al fegato. Vedere paragrafo "Attenzione agli effetti indesiderati" e paragrafo 4.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere o continuare ad assumere questo medicinale.

Canagliflozin, uno dei principi attivi di Vokanamet, non deve essere usato durante la gravidanza. Consulti il medico sul metodo migliore per controllare il glucosio nel sangue senza Vokanamet non appena viene a sapere se è in corso una gravidanza.

Non deve prendere questo medicinale se sta allattando con latte materno. Informi il medico se vuole interrompere l'assunzione di questo medicinale o se vuole interrompere l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Vokanamet non influenza, o influenza in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli e di usare strumenti o macchinari. Tuttavia, sono stati riferiti capogiri o sensazione di testa vuota, che possono influenzare queste capacità.

Prendere Vokanamet con altri medicinali per il diabete chiamati sulfoniluree (come glimepiride o glipizide) o insieme all'insulina può aumentare il rischio di avere bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia). I segni di questa sono: visione offuscata, formicolio alle labbra, tremore, sudorazione, pallore, cambiamento di umore, sentirsi ansiosi o confusi. Questo può influenzare la sua capacità di guidare, andare in bicicletta ed usare strumenti o macchinari. Informi il medico appena possibile se si manifesta uno qualsiasi dei segni di bassi livelli di zucchero nel sangue.

3. Come prendere Vokanamet

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dei dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto prenderne

- La dose di Vokanamet è di una compressa due volte al giorno.
- La dose di Vokanamet che lei dovrà prendere varia in relazione alle sue condizioni e alla quantità di canagliflozin e metformina necessarie per controllare lo zucchero nel sangue.
- Il medico le prescriverà la dose adeguata.

Prendendo questo medicinale

- Inghiottire la compressa intera con almeno mezzo bicchiere d'acqua.
- È meglio prendere la compressa con un pasto. Questo diminuirà la possibilità di avere mal di stomaco.
- Cerchi di prendere la compressa alla stessa ora ogni giorno. Questo la aiuterà a ricordarsi di prenderla.
- Se il medico le ha prescritto questo medicinale insieme a qualsiasi medicinale usato per diminuire il livello di colesterolo deve assumere questo medicinale almeno 1 ora prima o da 4 ore a 6 ore dopo l'assunzione del medicinale usato per diminuire il colesterolo.

Il medico potrà prescrivere Vokanamet insieme ad un altro medicinale ipoglicemizzante. Per ottenere i migliori risultati per la sua salute, si ricordi di assumere tutti i medicinali come indicato dal medico.

Dieta ed esercizio fisico

Per controllare il diabete è necessario seguire i consigli del medico, farmacista o infermiere riguardo la dieta e l'esercizio fisico. In particolare, se sta seguendo una dieta per il controllo del diabete, continui a seguirla mentre assume questo medicinale.

Se prende più Vokanamet di quanto deve

Se prende più compresse di quanto deve, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di prendere Vokanamet

- Se si dimentica di assumere una dose, la prenda appena se ne ricorda. Tuttavia se è quasi l'ora di prendere la dose successiva, salti la dose che aveva dimenticato.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se smette di prendere Vokanamet

Se smette di prendere questo medicinale ci può essere un innalzamento dei livelli di zucchero nel sangue. Non interrompa l'assunzione di questo medicinale senza prima parlarne con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Smetta di prendere Vokanamet immediatamente e contatti un medico o raggiunga subito l'ospedale più vicino se ha uno dei seguenti effetti indesiderati gravi:

Acidosi lattica (molto raro, può riguardare fino a 1 paziente su 10.000)

- troppo acido lattico nel sangue (acidosi lattica). Questo è più comune nei pazienti con problemi ai reni. L'acidosi lattica può essere causata anche da un eccessivo consumo di alcol o dal digiuno prolungato.

I possibili segni di acidosi lattica sono:

- sensazione di malessere (nausea) o malessere (vomito)
- mal di stomaco
- debolezza grave
- crampi muscolari
- perdita di peso inspiegabile
- respiro rapido
- sensazione di freddo o malessere.

Smetta di prendere Vokanamet e contatti il medico appena possibile se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi:

Disidratazione (non comune, può riguardare fino ad una persona su 100)

- eccessiva perdita di liquidi dall'organismo (disidratazione). Questo si verifica più spesso nelle persone anziane con età uguale o maggiore a 75 anni, nelle persone con problemi renali e nelle persone che prendono diuretici.

I possibili segni di disidratazione sono:

- sensazione di intontimento o capogiri
- perdere i sensi (svenimento) o avere capogiro o svenire quando si alza
- bocca molto secca o impastata, avere molta sete
- sentirsi molto deboli o stanchi
- produrre una quantità di urina scarsa o nulla
- battiti del cuore rapidi.

Contatti immediatamente il medico o l'ospedale più vicino se ha uno dei seguenti effetti indesiderati:

Chetoacidosi diabetica (raro, può interessare fino a 1 persona su 1.000)

Questi sono segni di chetoacidosi diabetica (vedere anche al paragrafo 2 la sezione "Avvertenze e Precauzioni"):

- aumento dei livelli di "corpi chetonici" nelle urine o nel sangue
- rapida perdita di peso
- sensazione di malessere o di essere malato
- mal di stomaco
- sete eccessiva
- respirazione profonda e rapida
- confusione
- insolita sonnolenza o stanchezza
- odore dolciastro del respiro, sapore dolciastro o metallico in bocca o un odore diverso dell'urina o del sudore.

Questo può verificarsi indipendentemente dal livello di glucosio nel sangue. Il medico può decidere di interrompere temporaneamente o definitivamente il trattamento con Vokanamet.

Contatti il medico appena possibile se ha uno dei seguenti effetti indesiderati:

Ipoglicemia (molto comune, può riguardare più di 1 persona su 10)

- basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia) quando si assume questo medicinale con l'insulina o una sulfonilurea (come glimepiride o glipizide).

I possibili segni di bassi livelli di zucchero nel sangue sono:

- visione offuscata
- formicolio alle labbra
- tremore, sudorazione, pallore
- cambiamento di umore o sentirsi ansiosi o confusi.

Il medico le dirà come trattare i bassi livelli di zucchero nel sangue e come comportarsi se ha i segni descritti qui sopra.

Altri effetti indesiderati quando assume canagliflozin da solo:

Molto comuni (può riguardare più di 1 persona su 10)

- infezione vaginale da lieviti.

Comuni (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- rash o arrossamento del pene o del prepuzio (infezione da lieviti)
- infezioni del tratto urinario
- cambiamenti del modo di urinare (urinare più di frequente o in quantità maggiori, bisogno urgente di urinare, necessità di urinare di notte)
- stitichezza
- sete
- sensazione di malessere (nausea)
- esami del sangue mostrano cambiamenti nei livelli di grasso nel sangue (colesterolo) ed un aumento nella conta dei globuli rossi nel sangue (ematocrito).

Non comuni (può riguardare fino a 1 persona su 100)

- eruzione cutanea o arrossamento della pelle che può essere pruriginosa ed include formazione di vescicole, trasudazione o vesciche.
- orticaria
- le analisi del sangue possono mostrare cambiamenti relativi alla funzione renale (creatinina o urea aumentati) o aumento del potassio
- le analisi del sangue possono mostrare un aumento del livello di fosfato nel sangue
- frattura ossea.
- insufficienza renale (principalmente come conseguenza della perdita di troppi liquidi dal corpo).

Non nota

- grave reazione allergica (può includere gonfiore del volto, labbra, bocca, lingua o gola che possono rendere difficile respirare o deglutire).

Effetti indesiderati quando assume metformina da sola che non sono stati descritti per canagliflozin:

- molto comune: nausea, vomito, diarrea, mal di stomaco e perdita di appetito
- comune: gusto metallico (disturbo del gusto)
- molto raro: livelli di vitamina B₁₂ diminuiti (possono causare anemia – bassa conta di globuli rossi), disordini nei test della funzionalità del fegato, epatite (un problema del fegato) e prurito.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema **nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Vokanamet

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Non usi Vokanamet se nota che la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Vokanamet

- I principi attivi sono canagliflozin e metformina cloridrato.
 - Ogni compressa da 50 mg/850 mg contiene 50 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.
 - Ogni compressa da 50 mg/1000 mg contiene 50 mg di canagliflozin e 1000 mg di metformina cloridrato.
 - Ogni compressa da 150 mg/850 mg contiene 150 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.
 - Ogni compressa da 150 mg/1000 mg contiene 150 mg di canagliflozin e 1000 mg di metformina cloridrato.
- Gli altri componenti sono:
 - Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, ipromellosa, croscarmellosa sodica e magnesio stearato
 - Rivestimento:
 - compresse 50 mg/850 mg: macrogol (3350), alcol polivinilico, talco, titanio diossido (E171), ossido di ferro rosso (E172) e ossido di ferro nero (E172).
 - compresse 50 mg/1000 mg: macrogol (3350), alcol polivinilico, talco, titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E172) e ossido di ferro rosso (E172).
 - compresse 150 mg/850 mg: macrogol (3350), alcol polivinilico, talco, titanio diossido (E171) e ossido di ferro giallo (E172).
 - compresse 150 mg/1000 mg: macrogol (3350), alcol polivinilico, talco, titanio diossido (E171), ossido di ferro rosso (E172) e ossido di ferro nero (E172).

Descrizione dell’aspetto di Vokanamet e contenuto della confezione

- Vokanamet 50 mg/850 mg compresse rivestite con film (compresse) di colore rosa, a forma di capsula, lunghe 20 mm e con scritto “CM” su un lato e “358” sull’altro.
- Vokanamet 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film (compresse) di colore beige, a forma di capsula, lunghe 21 mm e con scritto “CM” su un lato e “551” sull’altro.
- Vokanamet 150 mg/850 mg compresse rivestite con film (compresse) di colore giallo chiaro, a forma di capsula, lunghe 21 mm e con scritto “CM” su un lato e “418” sull’altro.
- Vokanamet 150 mg/1000 mg compresse rivestite con film (compresse) di colore viola, a forma di capsula, lunghe 22 mm e con scritto “CM” su un lato e “611” sull’altro.

Vokanamet è disponibile in flaconi HDPE con chiusura a prova di bambino. Le confezioni sono cartoni di 20, 60 e 180 compresse (3 flaconi contenenti ognuno 60 compresse).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
Λεωφόρος Γιάννου Κρασιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {mese AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.