

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vokanamet 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém canagliflozina hemi-hidratada, equivalente a 50 mg de canagliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

O comprimido é cor-de-rosa, em forma de cápsula, com 20 mm de comprimento, de libertação imediata e revestido por película, com a gravação “CM” numa face e “358” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vokanamet é indicado em adultos com idade igual ou superior a 18 anos com diabetes mellitus tipo 2, como adjuvante da dieta e exercício, para melhorar o controlo da glicemia:

- nos doentes não controlados de forma adequada com as doses máximas toleradas de metformina isoladamente
- nos doentes em tratamento com a dose máxima tolerada de metformina juntamente com outros medicamentos hipoglicemiantes incluindo insulina, quando estes não proporcionam um adequado controlo da glicemia (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1 para dados disponíveis acerca das diferentes terapêuticas de associação)
- nos doentes já em tratamento com a associação de canagliflozina e metformina em comprimidos separados.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose da terapêutica hipoglicemiante com Vokanamet deve ser individualizada com base no atual regime do doente, eficácia e tolerabilidade, utilizando a dose diária recomendada de canagliflozina 100 mg ou 300 mg e não devendo exceder a dose diária recomendada de metformina, por via oral.

Para doentes não controlados de forma adequada com a dose máxima recomendada de metformina

Para doentes não controlados de forma adequada com metformina, a dose inicial recomendada de Vokanamet deve fornecer uma dose de 50 mg de canagliflozina, duas vezes por dia, juntamente com a dose de metformina já utilizada pelo doente ou que seja mais aproximada da dose terapêutica apropriada. Para os doentes que tolerem uma dose de Vokanamet contendo 50 mg de canagliflozina que necessitem de um controlo glicémico mais apertado, a dose pode ser aumentada para Vokanamet contendo 150 mg de canagliflozina, duas vezes por dia (ver abaixo e secção 4.4).

Para doentes transferidos de um tratamento com canagliflozina e metformina em comprimidos separados

Para os doentes transferidos de um tratamento com canagliflozina e metformina em comprimidos separados, Vokanamet deve ser iniciado com a mesma dose diária total de canagliflozina e metformina que já esteja a ser utilizada ou com a dose que seja mais aproximada da dose terapêutica apropriada.

Deve-se considerar uma titulação da dose de canagliflozina (adicionada à dose ótima de metformina) antes de o doente ser transferido para Vokanamet.

Nos doentes que toleram Vokanamet contendo 50 mg de canagliflozina que necessitam de um controlo glicémico mais apertado, pode ser considerado um aumento da dose para Vokanamet contendo 150 mg de canagliflozina.

Recomenda-se precaução no aumento da dose de Vokanamet contendo 50 mg de canagliflozina para 150 mg de canagliflozina em doentes com idade ≥ 75 anos, doentes com doença cardiovascular conhecida, ou outros doentes para os quais a diurese inicial induzida pela canagliflozina representa um risco (ver secção 4.4). Em doentes com evidência de depleção de volume, recomenda-se que esta condição seja corrigida antes de iniciar o tratamento com Vokanamet (ver secção 4.4).

Quando Vokanamet é utilizado como terapêutica de associação com insulina ou um secretagogo de insulina (ex. sulfonilureia), pode ser considerada uma dose mais baixa de insulina ou do secretagogo de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secções 4.5 e 4.8).

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Uma vez que a metformina é eliminada parcialmente pela via renal e que os doentes idosos apresentam maior probabilidade de ter uma função renal diminuída, Vokanamet deve ser utilizado com precaução à medida que a idade avança. É necessária uma avaliação regular da função renal para ajudar a prevenir a ocorrência de acidose láctica associada à metformina, particularmente nos doentes idosos. O risco de depleção de volume associada à canagliflozina deve ser tido em consideração (ver secções 4.3 e 4.4).

Doentes com compromisso renal

Para doentes com uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de 60 ml/min/1,73 m² a < 90 ml/min/1,73 m² ou uma depuração da creatinina (CrCl) de 60 ml/min a < 90 ml/min não é necessário ajuste de dose.

Vokanamet não deve ser utilizado em doentes com compromisso renal moderado ou grave (TFGe < 60 ml/min/1,73 m² ou CrCl de 60 ml/min) devido à substância ativa metformina (ver secções 4.3, 4.4 and 5.2).

Doentes com compromisso hepático

Vokanamet não é recomendado em doentes com compromisso hepático devido à substância ativa metformina (ver secções 4.3 e 5.2). Não existe experiência clínica com Vokanamet em doentes com compromisso hepático.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Vokanamet em crianças com menos de 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Por via oral

Vokanamet deve ser administrado por via oral, duas vezes por dia, com as refeições de modo a reduzir os efeitos indesejáveis gastrointestinais associados à metformina. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros.

Em caso de omissão de uma dose, esta deve ser tomada assim que o doente se lembrar, exceto se estiver próximo da dose seguinte. Nesse caso, o doente deve ignorar a dose omissa e tomar o medicamento na próxima toma programada.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes listados na secção 6.1;
- Cetoacidose diabética, pré-coma diabético;
- Compromisso renal moderado ou grave (doentes com TFG_e < 60 ml/min/1,73 m² ou CrCl < 60 ml/min) (ver secções 4.2 e 4.4);
- Situações agudas com potencial para alterar a função renal, tais como: desidratação, infeção grave ou choque (ver secção 4.4);
- Doença aguda ou crónica passível de causar hipoxia tecidual, tais como: insuficiência cardíaca ou respiratória, enfarte do miocárdio recente, choque;
- Compromisso hepático, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo (ver secções 4.2 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

Vokanamet não foi estudado em doentes com diabetes tipo 1, pelo que não se recomenda a sua utilização nestes doentes.

Acidose láctica

A acidose láctica é uma complicação metabólica rara, mas grave (elevada mortalidade na ausência de um tratamento imediato), que pode ocorrer devido à acumulação de metformina. Foram notificados casos de acidose láctica em doentes tratados com metformina, principalmente em doentes diabéticos com insuficiência renal significativa. A incidência de acidose láctica pode e deve ser reduzida avaliando também outros fatores de risco associados, nomeadamente diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática e quaisquer situações associadas a hipoxia.

Diagnóstico

Deve-se considerar o risco de acidose láctica no caso de ocorrência de sinais não específicos, tais como espasmos musculares com distúrbios digestivos como dor abdominal e astenia grave.

Estes podem ser seguidos de dispneia acidótica, dor abdominal, hipotermia e coma. Os resultados laboratoriais de diagnóstico consistem na descida do pH sanguíneo, em níveis plasmáticos de lactato acima de 5 mmol/l e no aumento do intervalo aniónico e da razão lactato/piruvato. Em caso de suspeita de acidose metabólica, deve suspender-se o tratamento com o medicamento e o doente deve ser imediatamente hospitalizado (ver secção 4.9). Os médicos devem alertar os doentes para o risco e sintomas de acidose láctica.

Função renal

A metformina é excretada por via renal, e a acumulação da metformina pode despoletar acidose láctica, pelo que a TFG_e ou a depuração da creatinina devem ser determinadas antes do início do tratamento e seguidamente de forma regular:

- pelo menos uma vez por ano em doentes com função renal normal
- pelo menos duas a quatro vezes por ano em doentes com TFG_e (depuração de creatinina) no limite inferior normal e em doentes idosos.

A redução da função renal nos doentes idosos é frequente e assintomática. Recomenda-se especial precaução em situações passíveis de comprometer a função renal, por exemplo, ao iniciar uma

terapêutica anti-hipertensora ou diurética ou ao iniciar um tratamento com um fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE).

Administração de meios de contraste iodados

A administração intravascular de meios de contraste iodados em estudos radiológicos pode provocar insuficiência renal. Esta pode induzir a acumulação de metformina, podendo aumentar o risco de acidose láctica. Vokanamet deve ser interrompido antes, ou na altura da realização do teste e reinstituído apenas 48 horas depois e só após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal (ver secção 4.5).

Cirurgia

Uma vez que Vokanamet contém metformina, o tratamento deve ser interrompido 48 horas antes de uma cirurgia eletiva com anestesia geral, raquidiana ou epidural. A terapêutica só deverá ser reinstituída 48 horas depois da cirurgia ou reinício da nutrição oral e só após a função renal ter sido considerada normal.

Utilização em doentes em risco de reações adversas relacionadas com a depleção de volume

Devido ao seu mecanismo de ação, a canagliflozina, ao aumentar a excreção urinária de glicose (EUG) induz uma diurese osmótica, que pode reduzir o volume intravascular e diminuir a pressão sanguínea (ver secção 5.1). Em ensaios clínicos controlados com canagliflozina, os aumentos de reações adversas relacionadas com a depleção de volume (ex.: tonturas posturais, hipotensão ortostática ou hipotensão) foram observados com maior frequência com a dose de 300 mg de canagliflozina e ocorreram mais frequentemente nos primeiros três meses (ver secção 4.8).

Aconselha-se precaução em doentes cuja diminuição da pressão sanguínea induzida pela canagliflozina representa um risco, tais como doentes com doença cardiovascular conhecida, doentes a fazer terapêutica anti-hipertensora com história de hipotensão, doentes a fazer diuréticos ou doentes idosos (≥ 65 anos de idade) (ver secção 4.2 e 4.8).

Devido à depleção de volume, foram observadas diminuições geralmente pequenas, em média, na TFG e nas primeiras 6 semanas após o início do tratamento com canagliflozina. Em doentes suscetíveis a reduções mais elevadas no volume intravascular conforme descrito acima, foram por vezes observadas maiores reduções na TFG ($> 30\%$), que subsequentemente melhoraram, e que raramente requereram interrupção do tratamento com canagliflozina (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser aconselhados a notificar sintomas de depleção de volume. A canagliflozina não é recomendada em doentes a receber diuréticos da ansa (ver secção 4.5) ou com depleção de volume, por exemplo, devido a uma doença aguda (como a doença gastrointestinal).

Em doentes tratados com Vokanamet, no caso de intercorrências que possam levar à depleção de volume (tais como doença gastrointestinal), recomenda-se monitorização cuidadosa do estado do volume (ex. exame físico, medição da pressão sanguínea, análises laboratoriais incluindo testes da função renal), e dos eletrólitos séricos. Pode ser considerada a interrupção temporária do tratamento com Vokanamet em doentes que desenvolvem depleção de volume durante a terapêutica com Vokanamet até esta condição ser corrigida. Em caso de interrupção, deve-se considerar uma monitorização mais frequente da glicemia.

Cetoacidose diabética

Foram notificados casos raros de cetoacidose diabética (CAD), incluindo casos de risco de vida, em ensaios clínicos e em contexto de pós-comercialização, em doentes tratados com inibidores do SGLT2, incluindo canagliflozina. Em alguns dos casos, a condição apresentada foi atípica, observando-se um aumento apenas moderado dos níveis glicémicos, abaixo de 14 mmol/L

(250 mg/dl). Desconhece-se se é mais provável ocorrer CAD com doses mais elevadas de canaglifozina.

O risco de cetoacidose diabética deve ser considerado em caso de sintomas não específicos, tais como náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade em respirar, confusão, fadiga ou sonolência involuntárias. Caso estes sintomas ocorram, os doentes devem ser avaliados para a cetoacidose imediatamente, independentemente do nível de glicose no sangue.

Em doentes em que se suspeite ou diagnostique CAD, o tratamento com canaglifozina deve ser imediatamente descontinuado.

O tratamento deve ser interrompido em doentes hospitalizados para efetuar procedimentos cirúrgicos *major* ou no caso de doenças agudas graves. Em ambos os casos, o tratamento com inibidores do SGLT2 pode ser reiniciado quando a condição do doente ficarestabilizada.

Antes de iniciar canaglifozina devem considerar-se os fatores de predisposição de cetoacidose no histórico do doente.

Dos doentes que podem estar em maior risco de CAD incluem-se os doentes com baixa reserva funcional de células beta (ex.: doentes com diabetes tipo 2 com baixos níveis de péptido C ou diabetes latente autoimune do adulto (LADA) ou doentes com história de pancreatite), doentes com condições que conduzam a restrição de ingestão alimentar ou desidratação grave, doentes com redução súbita dos níveis de insulina, doentes com aumento das necessidades de insulina devido a doença aguda, cirurgia ou abuso de álcool. Os inibidores do SGLT2 devem ser utilizados com precaução nestes doentes.

Não é recomendado reiniciar o tratamento com um inibidor do SGLT2 em doentes com CAD prévia durante o tratamento com um inibidor do SGLT2, a não ser que outro fator precipitante tenha sido identificado e resolvido.

A segurança e a eficácia da canaglifozina em doentes com diabetes tipo 1 não foram estabelecidas e a canaglifozina não deve ser utilizada para o tratamento de doentes com diabetes tipo 1. Dados limitados de ensaios clínicos sugerem que a CAD ocorre com frequência quando os doentes com diabetes tipo 1 são tratados com inibidores do SGLT2.

Hematócrito elevado

Durante o tratamento com canaglifozina foi observado um aumento do hematócrito (ver secção 4.8). Deste modo, justifica-se precaução em doentes já com hematócrito elevado.

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Os doentes idosos podem ter maior risco de depleção de volume, são mais suscetíveis a serem tratados com diuréticos e a apresentarem compromisso da função renal. Em doentes com idade ≥ 75 anos, foi notificada uma maior incidência de reações adversas associadas a depleção de volume (ex. tonturas posturais, hipotensão ortostática, hipotensão) com a terapêutica com canaglifozina. Adicionalmente, nestes doentes foram notificadas maiores reduções na TFGe (ver secções 4.2 e 4.8).

Infeções micóticas genitais

Em ensaios clínicos com canaglifozina, foi notificada candidíase vulvovaginal em mulheres e balanite ou balanopostite em homens, que são consistentes com o mecanismo de inibição do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2) com aumento da EUG (ver secção 4.8). Os doentes do sexo masculino e do sexo feminino com história de infeções micóticas genitais apresentavam maior probabilidade de desenvolverem uma infeção. A balanite ou balanopostite ocorreram principalmente em doentes do sexo masculino não circuncidados. Em casos raros, foi notificada fimose e, por vezes, a circuncisão foi efetuada. A maioria das infeções micóticas genitais foi tratada com tratamentos antifúngicos tópicos,

quer prescritos por um profissional de saúde quer por automedicação, durante o tratamento com Vokanamet.

Insuficiência cardíaca

A experiência na classe III da *New York Heart Association* (NYHA) é limitada, e não existe experiência em ensaios clínicos com canagliflozina na classe IV da NYHA.

Análises laboratoriais da urina

Devido ao seu mecanismo de ação da canagliflozina, os doentes em tratamento com Vokanamet apresentam um resultado positivo no teste de glicose na urina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação farmacológica farmacocinética com Vokanamet. Contudo, tais estudos foram realizados com as substâncias ativas individuais (canagliflozina e metformina). A administração concomitante de canagliflozina (300 mg uma vez por dia) e metformina (2000 mg uma vez por dia) não teve um efeito clínico relevante sobre a farmacocinética quer da canagliflozina, quer da metformina.

CANAGLIFLOZINA

Interações farmacodinâmicas

Diuréticos

A canagliflozina pode aumentar o efeito dos diuréticos e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão (ver secção 4.4).

A canagliflozina não é recomendada em doentes a receber diuréticos da ansa.

Insulina e secretagogos de insulina

A insulina e os secretagogos de insulina, tais como as sulfonilureias, podem causar hipoglicemia. Deste modo, pode ser necessária uma dose mais baixa de insulina ou de secretagogo de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia quando utilizada em associação com Vokanamet (ver secções 4.2 e 4.8).

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos na canagliflozina

O metabolismo da canagliflozina é principalmente efetuado via conjugação com glucuronido mediada pela enzima UDP glucuronil transferase 1A9 (UGT1A9) e 2B4 (UGT2B4). A canagliflozina é transportada pela glicoproteína-P (gp-P) e pela proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP).

Os indutores enzimáticos (tais como a erva de São João [*Hypericum perforatum*], rifampicina, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, ritonavir, efavirenz) podem dar origem a uma diminuição da exposição da canagliflozina. Após a administração concomitante de canagliflozina com rifampicina (um indutor de vários transportadores ativos e enzimas metabolizadoras de fármacos), foram observadas reduções de 51% e 28% na exposição sistémica (área sob a curva, AUC) e na concentração máxima (C_{max}) de canagliflozina. Estas diminuições na exposição à canagliflozina podem diminuir a eficácia.

Se um indutor combinado destas enzimas UGTs e de proteínas de transporte for administrado concomitantemente com canagliflozina, é apropriado efetuar a monitorização do controlo da glicemia para avaliar a resposta à canagliflozina. Se um indutor destas enzimas UGT for administrado concomitantemente com canagliflozina, deve-se considerar o aumento da dose para Vokanamet

contendo 150 mg, duas vezes por dia, em doentes que toleram 50 mg de canagliflozina duas vezes por dia, que necessitam de um controlo adicional da glicemia (ver secção 4.2 e 4.4).

A colestiramina pode reduzir potencialmente a exposição à canagliflozina. A dose de canagliflozina deve ser administrada pelo menos 1 hora antes ou 4-6 horas após a administração de sequestradores de ácidos biliares de forma a minimizar uma possível interferência com a absorção.

Os estudos de interação sugerem que a farmacocinética da canagliflozina não é alterada pela metformina, hidroclorotiazida, contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel), ciclosporina, e/ou probenecida.

Efeitos da canagliflozina noutros medicamentos

Digoxina

A combinação de 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, durante 7 dias com uma dose única de 0,5 mg de digoxina, seguida de 0,25 mg diariamente durante 6 dias, resultou num aumento de 20% na AUC e num aumento de 36% na C_{max} da digoxina, provavelmente devido à inibição da gp-P. A inibição da gp-P por parte da canagliflozina foi observada *in vitro*. Os doentes que estão a tomar digoxina ou outros glicosídeos cardíacos (ex.: digitoxina) devem ser monitorizados de forma apropriada.

Dabigatran

O efeito da administração concomitante de canagliflozina (um inibidor fraco da gp-P) e dabigatran etexilato (um substrato da gp-P) não foi estudado. As concentrações de dabigatran podem aumentar com a presença de canagliflozina, pelo que se deve monitorizar (investigar sinais de hemorragia ou anemia) quando dabigatran é combinado com canagliflozina.

Sinvastatina

A combinação de 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, durante 6 dias com uma dose única de 40 mg de sinvastatina (substrato do CYP3A4) resultou num aumento de 12% na AUC e de 9% na C_{max} da sinvastatina e num aumento de 18% na AUC e de 26% na C_{max} do ácido da sinvastatina. Os aumentos na exposição da sinvastatina e do ácido da não são considerados clinicamente relevantes.

Não pode ser excluída a inibição da BCRP pela canagliflozina a nível intestinal e, deste modo, pode ocorrer um aumento da exposição de medicamentos transportados pela BCRP, como por exemplo, certas estatinas como a rosuvastatina e alguns medicamentos anticancerígenos.

Em estudos de interação, a canagliflozina no estado estacionário não teve um efeito clinicamente relevante na farmacocinética da metformina, contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrol), glibenclamida, paracetamol, hidroclorotiazida ou varfarina.

Interferência fármaco/teste de laboratório

Teste 1,5-AG

Os aumentos da excreção urinária de glicose com canagliflozina pode, erradamente, diminuir os níveis de 1,5-anidroglicitol (1,5-AG) e fazer com que as determinações de 1,5-AG não sejam confiáveis para a avaliação do controlo glicémico. Deste modo, os testes de 1,5-AG não devem ser utilizados para avaliar o controlo glicémico em doentes a tomar Vokanamet. Para mais detalhes, é aconselhável entrar em contacto com o fabricante específico do teste 1,5-AG.

METFORMINA

Associações não recomendadas

Álcool

Existe um risco aumentado de acidose láctica na intoxicação alcoólica aguda (em particular nas situações de jejum, desnutrição ou compromisso hepático) devido à metformina, substância ativa de

Vokanamet (ver secção 4.4). O consumo de álcool e de medicamentos que contenham álcool deve ser evitado.

Agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados em estudos radiológicos pode causar insuficiência renal, resultando na acumulação de metformina e risco de acidose láctica. Consequentemente, tem que se interromper o tratamento com Vokanamet antes, ou na altura da realização do teste e reinstituí-lo apenas 48 horas depois e só após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal (ver secção 4.4).

Medicamentos catiónicos

Os medicamentos catiónicos que são eliminados por secreção tubular renal (ex.: cimetidina) podem interagir com a metformina competindo pelos sistemas de transporte tubulares renais comuns. Um estudo realizado em sete voluntários saudáveis demonstrou que a cimetidina, administrada a 400 mg duas vezes por dia, aumentou em cerca de 50% a AUC à metformina e em 81% a $C_{máx}$. Assim, quando são administrados concomitantemente medicamentos catiónicos que são eliminados por secreção renal tubular, deve ser considerada uma monitorização cuidadosa do controlo glicémico, o ajuste da dose dentro da posologia recomendada e a introdução de alterações no tratamento antidiabético (ver secção 4.4 e 5.1).

Associações que requerem precauções de utilização

Os glucocorticoides (administrados pelas vias sistémica e local), agonistas beta-2 e os diuréticos possuem uma atividade hiperglicémica intrínseca. O doente deve ser informado e submetido a uma monitorização mais frequente dos níveis de glicemia, especialmente no início do tratamento com esses medicamentos. Se necessário, deve ajustar-se a dose do medicamento anti-hiperglicémico durante a terapêutica com o outro medicamento e após a sua interrupção.

Devido ao seu potencial para diminuir a função renal, os diuréticos (especialmente os diuréticos da ansa) podem aumentar o risco de acidose láctica associada a metformina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de canagliflozina isoladamente ou de Vokanamet em mulheres grávidas. Os estudos em animais com canagliflozina revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O número limitado de dados sobre a utilização de metformina em mulheres grávidas não revela um aumento do risco de malformações congénitas. Os estudos em animais realizados com metformina não indicam efeitos nocivos sobre a gravidez, desenvolvimento embrionário ou fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Vokanamet não deve ser utilizada durante a gravidez. Quando a gravidez é detetada, o tratamento com canagliflozina deve ser interrompido.

Amamentação

Não foram realizados estudos em animais lactantes com a associação de substâncias ativas de Vokanamet. Desconhece-se se a canagliflozina e/ou os seus metabolitos são excretados no leite materno humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais revelaram excreção de canagliflozina/metabolitos no leite, bem como efeitos mediados farmacologicamente na descendência em amamentação e ratos jovens expostos à canagliflozina (ver secção 5.3). A metformina é excretada no leite materno humano em pequenas quantidades. O risco para o recém-nascido/lactente não pode ser excluído. Vokanamet não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não foram efetuados estudos sobre os efeitos de Vokanamet na fertilidade do ser humano. Nos estudos em animais com canagliflozina e metformina, não foram observados efeitos na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vokanamet sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando Vokanamet é utilizado como terapêutica de associação com insulina ou com um secretagogo de insulina, e para o risco elevado de reações adversas relacionadas com a depleção do volume, tais como tonturas posturais (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

CANAGLIFLOZINA

Resumo do perfil de segurança

A segurança de canagliflozina foi avaliada em 10.285 doentes com diabetes tipo 2, incluindo 5.151 doentes tratados com canagliflozina em associação com metformina. Adicionalmente, um estudo de fase 2, controlado com placebo, em dupla ocultação, com duração de 18 semanas, com uma administração duas vezes por dia (50 mg ou 150 mg de canagliflozina como terapêutica de associação com 500 mg de metformina) foi realizado em 279 doentes, nos quais 186 doentes foram tratados com canagliflozina como terapêutica de associação com metformina.

A principal avaliação da segurança e tolerabilidade foi realizada numa análise agrupada ($n = 2.313$) de quatro ensaios clínicos controlados com placebo, com duração de 26 semanas (monoterapia e terapêutica de associação com metformina, metformina e uma sulfonilureia, e metformina e pioglitazona). As reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram a hipoglicemia em combinação com insulina ou uma sulfonilureia, candidíase vulvovaginal, infeção do trato urinário e poliúria ou polaquiúria (i.e. frequência urinária). As reações adversas que conduziram à descontinuação de $\geq 0,5\%$ de todos os doentes tratados com canagliflozina nestes estudos foram a candidíase vulvovaginal (0,7% dos doentes do sexo feminino) e balanite ou balanopostite (0,5% dos doentes do sexo masculino). Foram realizadas análises adicionais de segurança (incluindo dados de longa duração) a partir de dados de todo o programa da canagliflozina (estudos controlados com placebo e por controlo ativo) para avaliar as reações adversas notificadas, de forma a identificar reações adversas (ver tabela 1) (ver secções 4.2 e 4.4).

Tabela de reações adversas

As reações adversas da tabela 1 são baseadas na análise agrupada dos quatro estudos controlados com placebo com duração de 26 semanas ($n = 2.313$) acima descritos. São também incluídas nesta tabela as reações adversas notificadas na utilização pós-comercialização mundial de canagliflozina. As reações adversas listadas abaixo são classificadas de acordo com a frequência e classe de sistema de órgãos (SOC). As categorias de frequência são definidas de acordo com a convenção que se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Tabela das reações adversas (MedDRA) de estudos controlados com placebo^a e da experiência pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos Frequência	Reação adversa
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Muito frequente	Hipoglicemia em combinação com insulina ou sulfonilureia

Pouco frequente	Desidratação*
Raros	Cetoacidose diabética**
Doenças do sistema nervoso	
Pouco frequente	Tonturas posturais*, Síncope*
Vasculopatias	
Pouco frequente	Hipotensão*, Hipotensão Ortostática*
Doenças gastrointestinais	
Frequente	Obstipação, Sede ^b , Náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequente	Erupção cutânea ^c , Urticária
Desconhecido	Angioedema ^d
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequente	Fratura óssea ^e
Doenças renais e urinárias	
Frequente	Poliúria ou Polaquiúria ^f , Infecção do trato urinário (foram notificadas pielonefrite e urosepsis na pós-comercialização)
Pouco frequente	Insuficiência renal (principalmente no contexto de depleção de volume)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Muito frequente	Candidíase vulvovaginal**· ^g
Frequente	Balanite ou balanopostite**· ^h
Exames complementares de diagnóstico	
Frequente	Dislipidemia ⁱ , Aumento do hematócrito**· ^j
Pouco frequente	Aumento da creatinina no sangue**· ^k , Aumento da ureia no sangue**· ^l , Aumento de potássio no sangue**· ^m , Aumento de fosfato no sangue ⁿ

* Relacionado com a depleção de volume; ver secção 4.4.

** Ver secção 4.4.

^a Os perfis de dados de segurança provenientes dos estudos *pivot* (incluindo estudos com doentes com compromisso renal moderado; doentes idosos [≥ 55 anos de idade a ≤ 80 anos de idade]; doentes com um risco CV aumentado) foram, de um modo geral, consistentes com as reações adversas identificadas nesta tabela.

^b Sede inclui os termos sede, xerostomia e polidipsia.

^c A erupção cutânea inclui os termos erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea pustular e erupção cutânea vesicular.

^d Com base na experiência pós-comercialização com canagliflozina.

^e A fratura óssea foi notificada em 0,7% e 0,6% para canagliflozina 100 mg e 300 mg respetivamente, comparado com 0,3% para o placebo. Para mais informações ver abaixo a secção fratura dos ossos.

^f A poliúria ou polaquiúria inclui os termos poliúria, polaquiúria, urgência miccional, noctúria e aumento do volume urinário.

^g A candidíase vulvovaginal inclui os termos candidíase vulvovaginal, infeção micótica vulvovaginal, vulvovaginite, infeção vaginal, vulvite e infeção fúngica genital.

^h A balanite ou balanopostite inclui os termos balanite, balanopostite, balanite por candida e infeção fúngica genital.

ⁱ O aumento percentual médio desde a avaliação inicial para canagliflozina 100 mg e 300 mg *versus* placebo foi respetivamente, 3,4% e 5,2% *versus* 0,9% colesterol total; 9,4% e 10,3% *versus* 4,0% colesterol HDL; 5,7% e 9,3% *versus* 1,3% colesterol LDL; 2,2% e 4,4% *versus* 0,7% colesterol não-HDL; 2,4% e 0,0% *versus* 7,6% triglicérides.

^j As alterações médias no hematócrito desde a avaliação inicial foram de 2,4% e 2,5% para canagliflozina 100 mg e 300 mg respetivamente, comparado com 0,0% para o placebo.

^k As alterações percentuais médias da creatinina desde a avaliação inicial foram de 2,8% e 4,0% para canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 1,5% para o placebo.

^l As alterações percentuais médias de azoto ureico sérico desde a avaliação inicial foram de 17,1% e 18,0% para canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 2,7% para o placebo.

^m As alterações percentuais médias de potássio no sangue desde a avaliação inicial foram de 0,5% e 1,0% para

canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 0,6% para o placebo.

ⁿ As alterações percentuais médias de fosfato sérico desde a avaliação inicial foram de 3,6 % e 5,1 % para canagliflozina 100 mg e 300 mg, comparado com 1,5 % para o placebo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas relacionadas com a depleção de volume

Na análise agrupada dos quatro estudos controlados com placebo, com duração de 26 semanas, a incidência de todas as reações adversas relacionadas com a depleção de volume (ex. tonturas posturais, hipotensão ortostática, hipotensão, desidratação e síncope) foi de 1,2% para 100 mg de canagliflozina, 1,3% para 300 mg de canagliflozina e 1,1% para o placebo. A incidência com o tratamento com canagliflozina nos dois estudos com controlos ativos foi similar à dos comparadores.

No estudo cardiovascular dedicado, no qual os doentes eram, de um modo geral, mais velhos com uma maior taxa de complicações devido à diabetes, as incidências de reações adversas relacionadas com a depleção de volume foram de 2,8% com 100 mg de canagliflozina, 4,6% com 300 mg de canagliflozina e 1,9% com placebo.

Para avaliar os fatores de risco para estas reações adversas, foi realizada uma análise agrupada mais alargada (N = 9.439) de doentes de oito estudos controlados, de fase 3, que incluíram ambas as doses de canagliflozina. Nesta análise agrupada, os doentes com diuréticos da ansa, doentes com uma TFGe basal de 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², e doentes com idade ≥ 75 anos apresentaram, de um modo geral, maior incidência destas reações adversas. Para os doentes com diuréticos da ansa, as incidências foram de 3,2% com 100 mg de canagliflozina e 8,8% com 300 mg de canagliflozina em comparação com 4,7% no grupo de controlo. Para doentes com uma TFGe basal de 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², as incidências foram de 4,8% com 100 mg de canagliflozina e 8,1% com 300 mg de canagliflozina em comparação com 2,6% no grupo de controlo. Em doentes com idade ≥ 75 anos, as incidências foram de 4,9% com 100 mg de canagliflozina e 8,7% com 300 mg de canagliflozina em comparação com 2,6% no grupo de controlo (ver secções 4.2 e 4.4).

No estudo cardiovascular dedicado e na análise agrupada alargada, as descontinuações devido a reações adversas relacionadas com a depleção de volume e reações adversas graves relacionadas com a depleção de volume não aumentaram com canagliflozina.

Hipoglicemia em terapêutica de associação com insulina ou secretagogos de insulina

A frequência de hipoglicemia foi baixa (aproximadamente de 4%) entre os grupos de tratamento, incluindo o placebo, quando utilizada em monoterapia ou em terapêutica de associação com a metformina. Quando a canagliflozina foi associada à terapêutica com insulina, observou-se hipoglicemia em 49,3%, 48,2% e 36,8% dos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia, 300 mg de canagliflozina uma vez por dia e placebo, respetivamente, tendo ocorrido hipoglicemia grave em 1,8%, 2,7% e 2,5% dos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia, 300 mg de canagliflozina por dia e placebo, respetivamente. Quando canagliflozina foi associada à terapêutica com sulfonilureia, observou-se hipoglicemia em 4,1%, 12,5% e 5,8% dos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia, 300 mg de canagliflozina uma vez por dia e placebo, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.5).

Infeções micóticas genitais

A candidíase vulvovaginal (incluindo a vulvovaginite e infeção vulvovaginal micótica) foi notificada em 10,4% e 11,4% dos doentes do sexo feminino tratados com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia e 300 mg de canagliflozina uma vez por dia, respetivamente, em comparação com 3,2% nos doentes do sexo feminino tratados com placebo. A maioria das notificações de candidíase vulvovaginal ocorreu durante os primeiros quatro meses de tratamento com canagliflozina. Entre os doentes do sexo feminino a tomar canagliflozina, 2,3% sofreram mais do que uma infeção. De um modo geral, 0,7% de todos os doentes do sexo feminino descontinuaram o tratamento com canagliflozina devido a candidíase vulvovaginal (ver secção 4.4).

A balanite ou balanopostite por *Candida* foi notificada em 4,2% e 3,7% dos doentes do sexo masculino tratados com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia e 300 mg de canagliflozina uma vez por dia, respetivamente, em comparação com 0,6% nos doentes do sexo masculino tratados com placebo. Entre os doentes do sexo masculino a tomar canagliflozina, 0,9% sofreram mais do que uma infeção. De um modo geral, 0,5% dos doentes do sexo masculino descontinuaram o tratamento com canagliflozina devido a balanite ou balanopostite por *Candida*. Em casos raros, foi notificada fimose e, por vezes, foi realizada a circuncisão (ver secção 4.4).

Infeções do trato urinário

As infeções do trato urinário foram notificadas mais frequentemente com 100 mg e 300 mg de canagliflozina (5,9% *versus* 4,3%, respetivamente) em comparação com 4,0% com placebo. A maioria das infeções foi ligeira a moderada, sem aumento na ocorrência de reações adversas graves. Os indivíduos responderam aos tratamentos de referência continuando o tratamento com canagliflozina.

Fratura óssea

Num estudo cardiovascular com 4.327 doentes com alto risco de doença cardiovascular, as taxas de incidência de fratura nos ossos foi de 1.6, 1.6 e 1.1 anos por 100 doentes expostos a canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg e placebo, respetivamente, com uma tendência de ocorrência inicial de fraturas nas primeiras 26 semanas de terapêutica. Em outros estudos de diabetes tipo 2 com canagliflozina, que envolveram uma população de aproximadamente 5.800 doentes, não foi observada uma diferença no risco de fratura relativamente ao controlo. Após 104 semanas de tratamento, a canagliflozina não afetou, de forma adversa, a densidade mineral do osso.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Numa análise agrupada de oito estudos controlados com placebo e com controlo ativo, o perfil de segurança nos doentes idosos foi geralmente consistente com o de doentes mais novos. Os doentes com idade ≥ 75 anos apresentaram uma incidência superior de reações adversas relacionadas com a depleção do volume (tais como tonturas posturais, hipotensão ortostática, hipotensão) com incidências de 4,9%, 8,7% e 2,6% no grupo de 100 mg de canagliflozina uma vez por dia, 300 mg de canagliflozina uma vez por dia e no grupo de controlo, respetivamente. Foram notificadas reduções na TFGe (-3,6% e -5,2%) com 100 mg de canagliflozina e 300 mg de canagliflozina, respetivamente, em comparação com o grupo de controlo (-3,0%) (ver secções 4.2 e 4.4).

Metformina

A tabela 2 apresenta as reações adversas por CSO e frequência notificadas em doentes que receberam metformina em monoterapia e que não foram observados em doentes a receber canagliflozina. As categorias de frequência são baseadas na informação disponível no Resumo das Características do Medicamento metformina.

Tabela 2: Frequência das reações adversas com metformina identificadas a partir de ensaios clínicos e de dados de pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos Frequência	Reação adversa
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Muito raros	Acidose láctica, Deficiência em vitamina B ₁₂ ^a
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Frequentes	Alterações do paladar
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Muito frequentes	Sintomas gastrointestinais ^b
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Muito raros	Eritema, Prurido, Urticária
<i>Afeções hepatobiliares</i>	
Muito raros	Alteração dos resultados do teste da função hepática, hepatite

-
- ^a O tratamento prolongado com metformina foi associado a uma diminuição da absorção da vitamina B₁₂, que pode muito raramente resultar numa deficiência clinicamente significativa de vitamina B₁₂ (ex. anemia megaloblástica).
- ^b Os sintomas gastrointestinais, tais como: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite, ocorrem mais frequentemente durante o início da terapêutica e desaparecem espontaneamente na maioria dos casos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Canagliflozina

Doses únicas de até 1.600 mg de canagliflozina em indivíduos saudáveis e 300 mg de canagliflozina, duas vezes ao dia, durante 12 semanas em doentes com diabetes tipo 2 foram geralmente bem toleradas.

Metformina

A hipoglicémia não foi observada com doses de cloridrato de metformina até 85 g. Contudo, ocorreu acidose láctica em determinadas circunstâncias. Uma sobredosagem elevada de metformina ou riscos concomitantes podem causar acidose láctica. A acidose láctica é considerada uma emergência médica e deve ser tratada em meio hospitalar. A hemodiálise é o método mais eficaz para remover o lactato e a metformina.

Tratamento

Em caso de sobredosagem com Vokanamet, é razoável utilizar as medidas de suporte habituais, por ex. remoção do material não absorvido do trato gastrointestinal, monitorização clínica e aplicação de medidas clínicas, conforme adequado para o estado clínico do doente. A hemodiálise é o método mais eficaz para remover o lactato e a metformina. A canagliflozina foi removida de forma insignificante durante uma sessão de 4 horas de hemodiálise. Não é expectável que a canagliflozina seja removida por hemodiálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos usados na diabetes, associações de fármacos hipoglicemiantes orais. Código ATC: A10BD16.

Mecanismo de ação

Vokanamet combina dois medicamentos hipoglicemiantes orais com mecanismos de ação diferentes e complementares, tendo em vista a melhoria do controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 2: a canagliflozina, um inibidor do transportador SGLT2 e o cloridrato de metformina, um membro da classe das biguanidas.

CANAGLIFLOZINA

O transportador SGLT2, expresso nos túbulos renais proximais, é responsável pela maioria da reabsorção da glicose filtrada a partir do lúmen tubular. Os doentes com diabetes têm demonstrado ter uma reabsorção renal de glicose elevada, o que pode contribuir para as concentrações sanguíneas de

glicose persistentemente elevadas. A canagliflozina é um inibidor oral ativo do SGLT2. Ao inibir o SGLT2, a canagliflozina reduz a reabsorção da glicose filtrada e diminui o limiar renal de glicose (LR_G), aumentando, desta forma, a EUG e diminuindo as concentrações elevadas de glicose plasmática através deste mecanismo independente da insulina em doentes com diabetes tipo 2. A EUG aumentada com a inibição do SGLT2 também se traduz numa diurese osmótica, com o efeito diurético a originar uma redução na tensão arterial sistólica; o aumento da EUG resulta numa perda de calorías e assim numa redução do peso corporal, tal como foi demonstrado em estudos com doentes com diabetes tipo 2.

A ação da canagliflozina para aumentar a EUG reduzindo diretamente a glicose plasmática é independente da insulina. Foi observada uma melhoria no modelo de avaliação da hemostase para a função das células beta (células beta HOMA) e uma melhoria na resposta de secreção de insulina por células-beta em resposta a uma refeição mista, em ensaios clínicos com canagliflozina.

Em estudos de fase 3, a administração pré-prandial de 300 mg de canagliflozina proporcionou uma maior redução na excursão pós-prandial da glicose do que a dose de 100 mg. Este efeito com a dose de 300 mg de canagliflozina pode, em parte, ser devido à inibição local do SGLT1 intestinal (um importante transportador intestinal de glicose) relacionada com concentrações elevadas transitórias de canagliflozina no lúmen intestinal antes da absorção do medicamento (a canagliflozina é um inibidor de baixa potência do transportador SGLT1). Estudos demonstraram que não existe má absorção de glicose com canagliflozina.

METFORMINA

A metformina é uma biguanida com efeitos anti-hiperglicemiantes que reduz a glicose plasmática basal e pós-prandial. Não estimula a secreção da insulina, pelo que não induz hipoglicemia.

A metformina pode atuar através de três mecanismos:

- por redução da produção de glicose hepática inibindo a gluconeogénese e a glicogenólise;
- no músculo, aumentando modestamente a sensibilidade à insulina, melhorando a captação e utilização de glicose periférica;
- e retardando a absorção intestinal da glicose.

A metformina estimula a síntese do glicogénio intracelular atuando sobre a glicogénio sintase. A metformina aumenta a capacidade de transporte dos transportadores de membrana da glicose GLUT-1 e GLUT-4.

No ser humano, independentemente da sua ação sobre a glicemia, a metformina exerce efeitos favoráveis no metabolismo dos lípidos. Este facto foi demonstrado com doses terapêuticas em estudos clínicos controlados, realizados a médio ou a longo prazo: a metformina reduz os níveis de colesterol total, C-LDL e triglicéridos.

Efeitos farmacodinâmicos da canagliflozina

Foram observadas reduções dependentes da dose no LR_G e aumentos da EUG após doses orais únicas e múltiplas de canagliflozina em doentes com diabetes tipo 2. A partir de um valor inicial de LR_G de, aproximadamente, 13 mmol/l, foi observada uma supressão máxima do LR_G médio a 24 horas com uma dose diária de 300 mg para, aproximadamente, 4 mmol/l a 5 mmol/l em doentes com diabetes tipo 2 em estudos de Fase 1, sugerindo um risco reduzido de hipoglicemia induzida pelo tratamento. As reduções no LR_G conduziram a um aumento na EUG em indivíduos com diabetes tipo 2 tratados quer com 100 mg quer com 300 mg de canagliflozina, situando-se num intervalo entre 77 g/dia e 119 g/por dia em todos os estudos de fase 1; a EUG observada traduz-se numa perda de 308 kcal/dia e 476 kcal/por dia. As reduções no LR_G e os aumentos na EUG foram mantidos durante um período de tratamento de 26 semanas em doentes com diabetes tipo 2. Foram observados aumentos moderados (geralmente < 400 ml a 500 ml) no volume diário de urina que atenuaram ao longo de vários dias de tratamento. A excreção de ácido úrico urinário aumentou de forma transitória devido à canagliflozina (aumentou em 19% comparativamente com o nível basal no dia 1 e depois atenuou para 6% no dia 2 e

1% no dia 13). Isto foi acompanhado por uma redução sustentada na concentração de ácido úrico sérico de aproximadamente 20%.

Eficácia e segurança clínicas

A administração concomitante de canagliflozina e metformina foi estudada em doentes com diabetes tipo 2 não controlados de forma adequada com metformina isoladamente ou em associação com outros medicamentos hipoglicemiantes.

Não foram realizados estudos clínicos de eficácia com Vokanamet. Todavia, foi demonstrada a bioequivalência de Vokanamet com a canagliflozina e metformina tomadas concomitantemente em comprimidos separados.

CANAGLIFLOZINA

Um total de 10.285 doentes com diabetes tipo 2 participaram em nove estudos de eficácia e segurança, controlados e em dupla ocultação, realizados para avaliar os efeitos de canagliflozina no controlo da glicemia, incluindo 5.151 doentes tratados com canagliflozina em associação com metformina. A distribuição racial dos doentes foi 72% de caucasianos, 16% de asiáticos, 4% de negros e 8% de outros grupos. 16% dos doentes eram hispânicos. Aproximadamente 58% dos doentes eram do sexo masculino. Os doentes tinham uma idade média global de 59,6 anos (desde os 21 anos até aos 96 anos), com 3.082 doentes com idade ≥ 65 anos e 510 doentes com idade ≥ 75 anos. 58% dos doentes tinham um índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m².

Estudos controlados com placebo

A canagliflozina foi estudada em terapêutica dupla com metformina, terapêutica dupla com sulfonilureia, terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia, terapêutica tripla com metformina e pioglitazona, como terapêutica de associação com insulina e em monoterapia (tabela 3). De um modo geral, a canagliflozina produziu resultados clínicos e estatisticamente significativos ($p < 0,001$) no controlo da glicemia, incluindo na hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), na percentagem de doentes a atingirem HbA_{1c} $< 7\%$, na alteração dos valores basais de glicose plasmática em jejum (GPI) e na glicose pós-prandial às 2 horas (GPP) em comparação com o placebo. Adicionalmente, foram observadas reduções no peso corporal e na tensão arterial sistólica em comparação com o placebo.

Tabela 3: Resultados de eficácia de estudos clínicos controlados com placebo^a

	Terapêutica dupla com metformina (26 semanas)		Placebo + metformina (N = 183)
	Canagliflozina + metformina 100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	7,94	7,95	7,96
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,79	-0,94	-0,17
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	88,7	85,4	86,7
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-3,7	-4,2	-1,2
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c

Terapêutica tripla com metformina e sulfonilureia (26 semanas)			
	Canagliflozina + metformina e sulfonilureia		Placebo + metformina e sulfonilureia (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,13	8,13	8,12
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,85	-1,06	-0,13
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	93,5	93,5	90,8
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,1	-2,6	-0,7
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Terapêutica em associação com insulina^d (18 semanas)			
	Canagliflozina + insulina		Placebo + insulina (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,33	8,27	8,20
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,63	-0,72	0,01
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	96,9	96,7	97,7
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-1,8	-2,3	0,1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 97,5%)	-1,9 ^b (-2,2; 1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a População de intenção-de-tratar utilizando a última observação em estudo antes da terapêutica glicémica de resgate.

^b p < 0,001 em comparação com placebo.

^c Não aplicável.

^d Canagliflozina como terapêutica de associação com insulina (com ou sem outros medicamentos hipoglicemiantes).

Além dos estudos acima apresentados, os resultados de eficácia na glicemia observados no subestudo da terapêutica dupla de 18 semanas com sulfonilureia e da terapêutica tripla de 26 semanas com metformina e pioglitazona foram geralmente comparáveis com os observados noutros estudos.

Um estudo dedicado demonstrou que a administração concomitante de 50 mg e 150 mg de canagliflozina, administrados duas vezes por dia, como terapêutica dupla com metformina produziu resultados clínicos e estatisticamente significativos relativamente ao placebo no controlo da glicemia, incluindo na HbA_{1c}, na percentagem de doentes a atingir HbA_{1c} < 7 %, na alteração dos valores basais de GPJ, e nas reduções no peso corporal conforme demonstrado na tabela 4.

Tabela 4: Resultados de eficácia de estudos clínicos controlados com placebo de canagliflozina administrada duas vezes por dia^a

	Canagliflozina		Placebo (N = 93)
	50 mg duas vezes por dia (N = 93)	150 mg duas vezes por dia (N = 93)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	7,63	7,53	7,66

Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,45	-0,61	-0,01
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	90,59	90,44	90,37
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,8	-3,2	-0,6
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a População de intenção-de-tratar utilizando a última observação em estudo.

^b p < 0,001 em comparação com placebo.

^c Não aplicável.

^d p = 0.013 em comparação com placebo.

Estudos com controlo ativo

A canagliflozina foi comparada com a glimepirida em terapêutica dupla com metformina e comparada com a sitagliptina em terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia (tabela 5). A dose de 100 mg de canagliflozina, um vez por dia, em terapêutica dupla com metformina produziu reduções semelhantes na HbA_{1c} relativamente ao nível basal, e a dose de 300 mg produziu reduções superiores (p < 0,05) na HbA_{1c} em comparação com a glimepirida, demonstrando, desta forma, a não inferioridade. Uma menor proporção de doentes em tratamento com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia (5,6%) e 300 mg de canagliflozina uma vez por dia (4,9%) sofreram pelo menos um episódio/acontecimento de hipoglicemia durante as 52 semanas de tratamento em comparação com o grupo que recebeu glimepirida (34,2%). Num estudo que comparou 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, com 100 mg de sitagliptina em terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia, a canagliflozina demonstrou ser não inferior (p < 0,05) e uma redução superior (p < 0,05) da HbA_{1c} relativamente à sitagliptina. A incidência de episódios/eventos de hipoglicemia com 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, e 100 mg de sitagliptina foi de 40,7% e 43,2%, respetivamente. Foram também observadas melhorias significativas no peso corporal e reduções da tensão arterial sistólica em comparação com a glimepirida e a sitagliptina.

Tabela 5: Resultados de eficácia de estudos clínicos com controlo ativo^a

Em comparação com glimepirida na forma de terapêutica dupla com metformina (52 semanas)			
	Canagliflozina + metformina		Glimepirida (titulada) + metformina (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	7,78	7,79	7,83
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,82	-0,93	-0,81
Diferença em relação a glimepirida (média ajustada) (IC 95%)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	86,8	86,6	86,6
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-4,2	-4,7	1,0
Diferença em relação a glimepirida (média ajustada) (IC 95%)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c

Em comparação com sitagliptina na forma de terapêutica tripla com metformina e sulfonilureia (52 semanas)		
	300 mg de Canagliflozina + metformina e sulfonilureia (N = 377)	100 mg de Sitagliptina + metformina e sulfonilureia (N = 378)
HbA_{1c} (%)		
Valores basais (média)	8,12	8,13
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-1,03	-0,66
Diferença em relação a sitagliptina (média ajustada) (IC 95%)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Peso corporal		
Valores basais (média) em kg	87,6	89,6
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,5	0,3
Diferença em relação a sitagliptina (média ajustada) (IC 95%)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c

^a População de intenção-de-tratar utilizando a última observação em estudo antes da terapêutica glicémica de resgate.

^b p < 0,05

^c Não aplicável.

^d p < 0,001.

Populações especiais

Em dois estudos realizados em populações especiais (doentes idosos e doentes com ou em risco elevado de doença cardiovascular), a canagliflozina foi adicionada ao tratamento estável atualmente realizado pelo doente para a diabetes (dieta, monoterapia ou terapêutica de associação).

Doentes idosos

Um total de 714 doentes com idade ≥ 55 anos a ≤ 80 anos (227 doentes com 65 anos a < 75 anos e 46 doentes com 75 anos a ≤ 80 anos) com controlo inadequado da glicemia a receber tratamento para a diabetes (medicamentos hipoglicemiantes e/ou dieta e exercício) participaram num estudo controlado com placebo, em dupla-ocultação, com duração de 26 semanas. Foram observadas alterações estatisticamente significativas (p < 0,001) dos valores basais de HbA_{1c} em comparação com o placebo de -0,57% e -0,70% para as doses de 100 mg, uma vez por dia, e 300 mg, uma vez por dia, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.8).

Glicemia em jejum

Em quatro estudos controlados com placebo, o tratamento com canagliflozina na forma de monoterapia ou terapêutica de associação com um ou dois hipoglicemiantes orais resultou em alterações médias na GPI, em relação ao nível basal, de -1,2 mmol/l a -1,9 mmol/l para 100 mg de canagliflozina, uma vez por dia, e -1,9 mmol/l a -2,4 mmol/l para 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, respetivamente, em comparação com o placebo. Estas reduções foram sustentadas ao longo do período de tratamento e foram quase máximas após o primeiro dia de tratamento.

Glicemia pós-prandial

Após uma refeição mista, a canagliflozina em monoterapia ou em terapêutica de associação com um ou dois medicamentos hipoglicemiantes orais reduziu a glicose pós-prandial (GPP) em relação ao nível basal, em -1,5 mmol/l a -2,7 mmol/l para 100 mg de canagliflozina, uma vez por dia, e -2,1 mmol/l a -3,5 mmol/l para 300 mg, uma vez por dia, respetivamente, em comparação com o placebo, devido às reduções na concentração de glicose pré-prandial e às reduzidas excursões de glicose pós-prandial.

Peso corporal

As doses de 100 mg e 300 mg de canagliflozina em monoterapia ou em terapêutica de associação dupla ou tripla com metformina, resultaram em reduções estatisticamente significativas na

percentagem de peso corporal às 26 semanas em comparação com o placebo. Em dois estudos de 52 semanas com controlo ativo, que compararam canagliflozina com a glimepirida e a sitagliptina, as reduções médias sustentadas e estatisticamente significativas na percentagem de peso corporal com canagliflozina em terapêutica de associação com metformina foram de -4,2% e -4,7% para 100 mg e 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, respetivamente, em comparação com a associação de glimepirida e metformina (1,0%) e -2,5% para 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, em associação com metformina e uma sulfonilureia em comparação com a sitagliptina em associação com metformina e uma sulfonilureia (0,3%).

Um subgrupo de doentes (N = 208) provenientes do estudo de terapêutica dupla com controlo ativo com metformina que foram submetidos a absorciometria de emissão dupla de raios X (DXA) e a tomografia computadorizada (TC) abdominal para avaliação da composição corporal, demonstrou que, aproximadamente, dois terços da perda de peso com canagliflozina foram devidos a perda de massa gorda com perdas semelhantes de gordura subcutânea visceral e abdominal. Duzentos e onze (211) doentes do estudo clínico com doentes idosos participaram num subestudo para análise da composição corporal utilizando a DXA. Isto demonstrou que, aproximadamente, dois terços da perda de peso associada com canagliflozina foi devido a perda de massa gorda em comparação com placebo. Não ocorreram alterações significativas na densidade óssea em regiões trabeculares e corticais.

Segurança cardiovascular

Foi realizada uma meta-análise intermédia pré-especificada dos acontecimentos cardiovasculares *major* atribuídos em estudos clínicos de fase 2 e de fase 3 em 9.632 doentes com diabetes tipo 2, incluindo 4.327 doentes (44,9%) com doença cardiovascular ou com risco elevado de doença cardiovascular que estivessem a participar num estudo cardiovascular em curso. A taxa de risco para o parâmetro de avaliação primário composto (tempo para o acontecimento de morte cardiovascular, AVC não fatal, enfarte do miocárdio não fatal e angina instável que requer hospitalização) para canagliflozina (ambas as doses agrupadas) *versus* a combinação de comparadores ativos e placebo foi de 0,91 (IC 95%: 0,68; 1,22); portanto, não houve evidência de um aumento do risco cardiovascular com canagliflozina em relação aos comparadores. A taxa de risco foi semelhante para as doses de 100 mg e 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia.

Tensão arterial

Numa análise de quatro estudos controlados com placebo com duração de 26 semanas (N = 2.313), o tratamento com 100 mg e 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, resultou em reduções médias na tensão arterial sistólica de -3,9 mmHg e -5,3 mmHg, respetivamente, em comparação com o placebo (-0,1 mmHg) e num efeito mais reduzido na tensão arterial diastólica com alterações médias para 100 mg e 300 mg de canagliflozina de -2,1 mmHg e -2,5 mmHg, respetivamente, em comparação com o placebo (-0,3 mmHg). Não se verificou qualquer alteração significativa na frequência cardíaca.

Doentes com valores basais de HbA_{1c} > 10% e ≤ 12%

Um subestudo de doentes com valores basais de HbA_{1c} > 10% e ≤ 12% em monoterapia com canagliflozina resultou em reduções dos valores basais de HbA_{1c} (não ajustado com placebo) de -2,13% e -2,56% para 100 mg e 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, respetivamente.

METFORMINA

O estudo prospetivo aleatorizado (UKPDS) estabeleceu o benefício a longo prazo do controlo intensivo da glicemia na diabetes tipo 2. A análise dos resultados obtidos em doentes com excesso de peso tratados com metformina após insucesso da dieta isoladamente demonstrou:

- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer complicação relacionada com a diabetes no grupo da metformina (29,8 acontecimentos/1.000 doentes-anos) *versus* dieta isoladamente (43,3 acontecimentos/1.000 doentes-anos), $p = 0,0023$ e *versus* grupos tratados com uma associação com sulfonilureia e insulina em monoterapia (40,1 acontecimentos/1.000 doentes-anos), $p = 0,0034$;

- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer mortalidade relacionada com a diabetes: 7,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina, 12,7 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isoladamente, $p = 0,017$;
- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade global: 13,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina *versus* 20,6 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isoladamente, ($p = 0,011$) e *versus* 18,9 acontecimentos/1.000 doentes-anos nos grupos tratados com a associação com uma sulfonilureia e com insulina em monoterapia ($p = 0,021$);
- uma redução significativa do risco absoluto de enfarte do miocárdio: 11 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina, 18 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isoladamente, ($p = 0,01$).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com canagliflozina em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da diabetes tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

VOKANAMET

Os estudos de bioequivalência em indivíduos saudáveis demonstraram que Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg e 150 mg/1000 mg em comprimidos de associação são bioequivalentes à administração concomitante das doses correspondentes de canagliflozina e metformina em comprimidos separados.

A administração de Vokanamet 150 mg/1000 mg com alimentos não conduziu a alterações na exposição global à canagliflozina. Não ocorreram alterações na AUC da metformina; contudo, a concentração máxima plasmática média da metformina sofreu uma redução de 16% quando administrada com alimentos. Observou-se um atraso no tempo até à concentração máxima plasmática para ambos os componentes (2 horas para a canagliflozina e 1 hora para a metformina) em condições de jejum. Não é provável que as alterações sejam clinicamente relevantes. Uma vez que se recomenda a administração de metformina com a refeição para reduzir a incidência de reações adversas gastrointestinais, recomenda-se que Vokanamet seja tomado com uma refeição para reduzir a intolerabilidade gastrointestinal associada à metformina.

CANAGLIFLOZINA

As propriedades farmacocinéticas da canagliflozina são essencialmente similares em indivíduos saudáveis e doentes com diabetes tipo 2. Após a administração de uma dose única oral de 100 mg e 300 mg em indivíduos saudáveis, a canagliflozina foi rapidamente absorvida, com concentrações plasmáticas máximas (mediana da T_{max}) a ocorrerem 1 hora a 2 horas após a dose. A C_{max} plasmática e a AUC da canagliflozina aumentaram de uma forma proporcional à dose desde os 50 mg até aos 300 mg. A semivida ($t_{1/2}$) de eliminação aparente (expressa na forma de média \pm desvio padrão) foi de $10,6 \pm 2,13$ horas e de $13,1 \pm 3,28$ horas para as doses de 100 mg e 300 mg, respetivamente. O estado estacionário foi atingido após 4 a 5 dias de doses únicas diárias com 100 mg a 300 mg de canagliflozina. A canagliflozina não exhibe uma farmacocinética dependente do tempo, e acumulou-se no plasma até 36% após doses múltiplas de 100 mg e 300 mg.

Absorção

A biodisponibilidade oral média absoluta da canagliflozina é de, aproximadamente, 65%. A ingestão simultânea de uma refeição com alto teor em gordura com a canagliflozina não produziu efeito na farmacocinética da canagliflozina; portanto, a canagliflozina pode ser tomada com ou sem alimentos (ver secção 4.2).

Distribuição

O volume médio de distribuição (V_d) em estado estacionário da canagliflozina após uma única perfusão intravenosa em indivíduos saudáveis foi de 119 litros, o que sugere uma distribuição extensa nos tecidos. A canagliflozina liga-se de forma extensa às proteínas plasmáticas (99%), maioritariamente à albumina. A ligação às proteínas plasmáticas é independente das concentrações plasmáticas de canagliflozina. A ligação às proteínas plasmáticas não é alterada de forma significativa em doentes com compromisso renal ou compromisso hepático.

Biotransformação

A O-glucuronidação é a principal via metabólica de eliminação da canagliflozina, a qual é principalmente glucoronizada pelo UGT1A9 e UGT2B4 em dois metabolitos o-glucoronidos inativos. O metabolismo (oxidativo) da canagliflozina mediado pelo CYP3A4 é mínimo (aproximadamente 7%) em seres humanos.

Em estudos *in vitro*, a canagliflozina não inibiu o citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ou CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, nem induziu o CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 em concentrações superiores às terapêuticas. Não foram observados efeitos clinicamente relevantes *in vivo* no CYP3A4 (ver secção 4.5).

Eliminação

Após administração de uma dose única oral de [14 C]canagliflozina em indivíduos saudáveis, 41,5%, 7,0%, e 3,2% da dose radioativa administrada foi recuperada nas fezes na forma de canagliflozina, de um metabolito hidroxilado e de um metabolito o-glucoronido, respetivamente. A circulação enterohepática da canagliflozina foi insignificante.

Aproximadamente 33% da dose radioativa administrada foi excretada na urina, maioritariamente na forma de metabolitos o-glucoronidos (30,5%). Menos de 1% da dose foi excretada na urina na forma de canagliflozina inalterada. A depuração renal das doses de 100 mg e 300 mg de canagliflozina situou-se entre 1,30 ml/min e 1,55 ml/min.

A canagliflozina é uma substância de baixa depuração, com uma depuração sistémica média de, aproximadamente, 192 ml/min em indivíduos saudáveis após administração intravenosa.

Populações especiais

Doentes com compromisso renal

Um estudo de dose única e aberto, avaliou a farmacocinética de 200 mg de canagliflozina em indivíduos com vários graus de compromisso renal (classificados utilizando a CrCl baseada na equação Cockcroft-Gault) em comparação com indivíduos saudáveis. O estudo incluiu 8 indivíduos com função renal normal ($CrCl \geq 80$ ml/min), 8 indivíduos com compromisso renal ligeiro ($CrCl$ de 50 ml/min a < 80 ml/min), 8 indivíduos com compromisso renal moderado ($CrCl$ de 30 ml/min a < 50 ml/min) e 8 indivíduos com compromisso renal grave ($CrCl < 30$ ml/min), bem como 8 indivíduos com doença renal terminal (DRT) em hemodiálise.

A C_{max} de canagliflozina foi aumentada moderadamente em 13%, 29% e 29% em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente, mas não em indivíduos em hemodiálise. Em comparação com indivíduos saudáveis, a AUC plasmática da canagliflozina aumentou em aproximadamente 17%, 63% e 50% em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente, mas foi semelhante para indivíduos com DRT e indivíduos saudáveis.

A canagliflozina foi removida por hemodiálise de forma insignificante.

Doentes com compromisso hepático

Em relação a indivíduos com função hepática normal, as razões da média geométrica para a C_{\max} e AUC_{∞} de canagliflozina foram de 107% e 110%, respetivamente, em indivíduos com classe Child-Pugh A (compromisso hepático ligeiro) e 96% e 111%, respetivamente, em indivíduos com classe Child-Pugh B (compromisso hepático moderado) após administração de uma única dose de 300 mg de canagliflozina.

Estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas.

Idosos (≥ 65 anos de idade)

A idade não teve qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética de canagliflozina, tendo por base uma análise farmacocinética da população (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

População pediátrica

Não foram realizados estudos que caracterizem a farmacocinética da canagliflozina em doentes pediátricos.

Outras populações especiais

Farmacogenética

A UGT1A9 e UGT2B4 são ambas sujeitas a polimorfismo genético. Numa análise agrupada de dados clínicos, foram observados aumentos na AUC da canagliflozina de 26% em transportadores de UGT1A9*1/*3 e de 18% em transportadores de UGT2B4*2/*2, respetivamente. Não se espera que estes aumentos na exposição à canagliflozina sejam clinicamente relevantes. O efeito da homozigotia (UGT1A9*3/*3, frequência $< 0,1\%$) é provavelmente mais marcado, no entanto, não foi estudado.

O sexo, raça/etnia ou índice de massa corporal não tiveram qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética da canagliflozina, tendo por base uma análise farmacocinética da população.

METFORMINA

Absorção

Após uma dose oral de cloridrato de metformina em comprimidos, a C_{\max} é atingida em aproximadamente 2,5 h (t_{\max}). A biodisponibilidade absoluta de 500 mg ou 850 mg de cloridrato de metformina em comprimido é de aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%.

Após administração oral, a absorção da metformina é saturável e incompleta. Presume-se que a farmacocinética da absorção da metformina é não linear.

Com as doses e regimes posológicos recomendados de metformina, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas dentro de 24-48 h, sendo geralmente inferiores a 1 $\mu\text{g/ml}$. Em ensaios clínicos controlados verificou-se que as C_{\max} não excederam 5 $\mu\text{g/ml}$, mesmo nas doses máximas.

Os alimentos reduzem o grau de absorção da metformina atrasando-a ligeiramente. Após a administração de uma dose de 850 mg em comprimido, observou-se um pico da concentração plasmática 40% menor, uma redução de 25% da AUC e um prolongamento de 35 min do tempo até ao pico da concentração plasmática. Desconhece-se a relevância clínica desta diminuição.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável. A metformina distribui-se pelos eritrócitos. O pico sanguíneo é inferior ao pico plasmático, verificando-se aproximadamente ao mesmo tempo. Os eritrócitos representam, muito provavelmente, um compartimento de distribuição secundário. O V_d situa-se entre 63-276 l.

Biotransformação

A metformina é excretada sob forma inalterada na urina. Não foram identificados quaisquer metabolitos no ser humano.

Eliminação

A depuração renal da metformina é > 400 ml/min, indicando que o cloridrato de metformina é eliminado por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a semivida de eliminação terminal aparente é de aproximadamente 6,5 h.

Nos casos em que a função renal se encontra diminuída, a redução da depuração renal é proporcional à da creatinina, pelo que a semivida de eliminação é prolongada, dando origem a um aumento dos níveis plasmáticos de metformina.

População pediátrica

Estudo de dose única: Após doses únicas de 500 mg de cloridrato de metformina, os doentes pediátricos apresentaram um perfil farmacocinético semelhante ao observado nos doentes saudáveis.

Estudo de dose múltipla: Os dados restringem-se a um único estudo. Após doses repetidas de 500 mg, duas vezes por dia, durante 7 dias em doentes pediátricos, o pico da C_{max} e a AUC_{0-t} reduziram em, aproximadamente, 33% e 40%, respetivamente, em comparação com doentes diabéticos que receberam doses repetidas de 500 mg, duas vezes por dia, durante 14 dias. Como a dose é titulada individualmente com base no controlo glicémico, estes dados apresentam uma relevância clínica limitada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Canagliflozina

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

A canagliflozina não demonstrou efeitos na fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos com exposições até 19 vezes a dose máxima recomendada em humanos (DMRH).

Num estudo de desenvolvimento embrio-fetal realizado em ratos foram observados atrasos na ossificação dos ossos metatársicos com exposições sistémicas 73 vezes e 19 vezes superiores às exposições das doses clínicas de 100 mg e 300 mg. Desconhece-se se os atrasos na ossificação podem ser atribuídos aos efeitos da canagliflozina na homeostase do cálcio observados em ratos adultos.

Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, a administração de canagliflozina em ratos fêmea desde o dia 6 de gestação até ao dia 20 de lactação resultou numa diminuição do peso corporal nas crias machos e fêmeas com doses tóxicas maternas > 30 mg/kg/dia (exposição $\geq 5,9$ vezes a exposição humana de canagliflozina na DMRH). A toxicidade materna foi limitada à diminuição do aumento do peso corporal.

Um estudo realizado em ratos jovens aos quais foi administrada canagliflozina desde o dia 1 até ao dia 90 pós-parto não revelou maior sensibilidade comparativamente aos efeitos observados em ratos adultos. Contudo, foi observada dilatação da pelve renal com um *No Observable Effect Level* (NOEL) em exposições 2,4 vezes e 0,6 vezes superiores às exposições das doses clínicas de 100 mg e 300 mg, respetivamente, e não foi completamente reversível no período de recuperação de aproximadamente 1 mês. Os resultados renais persistentes em ratos jovens podem ser provavelmente atribuídos à reduzida capacidade do rim em desenvolvimento para controlar o aumento de volume de urina induzido pela canagliflozina, uma vez que a maturação funcional dos rins dos ratos continua até às 6 semanas de idade.

A canagliflozina não aumentou a incidência de tumores em ratinhos machos e fêmeas num estudo de 2 anos realizado com doses de 10, 30 e 100 mg/kg. A dose mais elevada de 100 mg/kg originou até 14 vezes a dose clínica de 300 mg, tendo por base a exposição da AUC. A canagliflozina aumentou a incidência de tumores nas células testiculares de Leydig em ratos machos com todas as doses testadas (10, 30 e 100 mg/kg); a dose mais baixa de 10 mg/kg é de aproximadamente 1,5 vezes a dose clínica de 300 mg, tendo por base a exposição da AUC. As doses mais elevadas de canagliflozina (100 mg/kg) em ratos machos e fêmeas aumentaram a incidência de feocromocitomas e tumores tubulares renais. Tendo por base a exposição da AUC, o NOEL de 30 mg/kg/dia para o feocromocitoma e para tumores tubulares renais é cerca de 4,5 vezes a exposição à dose clínica diária de 300 mg. Tendo como base os estudos pré-clínicos e clínicos mecanísticos, os tumores das células de Leydig, os tumores tubulares renais e os feocromocitomas são considerados específicos para os ratos. Os tumores tubulares renais e os feocromocitomas em ratos induzidos pela canagliflozina, parecem ser causados pela má absorção de hidratos de carbono como consequência da atividade inibidora da SGLT1 intestinal da canagliflozina no intestino dos ratos; estudos clínicos mecanísticos não demonstraram má absorção de hidratos de carbono nos seres humanos em doses de canagliflozina até 2 vezes a dose clínica máxima recomendada. Os tumores das células de Leydig estão associados a um aumento da hormona luteinizante (LH), o qual é um mecanismo conhecido para a formação de tumores de células de Leydig nos ratos. Num estudo clínico de 12 semanas, a LH não estimulada não aumentou em doentes do sexo masculino tratados com canagliflozina.

Metformina

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e fertilidade.

Avaliação do Risco Ambiental: não se antecipa um impacto ambiental devido à utilização clínica de qualquer uma das substâncias ativas que compõem Vokanamet, a canagliflozina e a metformina.

Canagliflozina/Metformina

Num estudo sobre o desenvolvimento embrio-fetal realizado em ratos, a metformina isoladamente (300 mg/kg/dia) causou ossificação ausente/incompleta, enquanto que a canagliflozina isoladamente (60 mg/kg/dia) não teve efeitos. Quando a canagliflozina/metformina foi administrada a 60/300 mg/kg/dia (níveis de exposição 11 e 13 vezes a exposição clínica para a canagliflozina e metformina, respetivamente, com doses de 300/2000 mg), os efeitos foram mais pronunciados em comparação com metformina isoladamente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Hipromelose
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

Revestimento por película

50 mg/850 mg:
Macrogol (3350)
Álcool polivinílico
Talco

Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de HDPE com fecho resistente à abertura por crianças, com selagem por indução e exsicante. Os frascos contêm 20 ou 60 comprimidos revestidos por película.

Dimensões das embalagens:

1 x 20 comprimidos revestidos por película

1 x 60 comprimidos revestidos por película

180 (3 x 60) comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de abril de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vokanamet 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém canagliflozina hemi-hidratada, equivalente a 50 mg de canagliflozina e 1000 mg de cloridrato de metformina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

O comprimido é bege, em forma de cápsula, com 21 mm de comprimento, de libertação imediata e revestido por película, com a gravação “CM” numa face e “551” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vokanamet é indicado em adultos com idade igual ou superior a 18 anos com diabetes mellitus tipo 2, como adjuvante da dieta e exercício, para melhorar o controlo da glicemia:

- nos doentes não controlados de forma adequada com as doses máximas toleradas de metformina isoladamente
- nos doentes em tratamento com a dose máxima tolerada de metformina juntamente com outros medicamentos hipoglicemiantes incluindo insulina, quando estes não proporcionam um adequado controlo da glicemia (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1 para dados disponíveis acerca das diferentes terapêuticas de associação)
- nos doentes já em tratamento com a associação de canagliflozina e metformina em comprimidos separados.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose da terapêutica hipoglicemiante com Vokanamet deve ser individualizada com base no atual regime do doente, eficácia e tolerabilidade, utilizando a dose diária recomendada de canagliflozina 100 mg ou 300 mg e não devendo exceder a dose diária recomendada de metformina, por via oral.

Para doentes não controlados de forma adequada com a dose máxima recomendada de metformina

Para doentes não controlados de forma adequada com metformina, a dose inicial recomendada de Vokanamet deve fornecer uma dose de 50 mg de canagliflozina, duas vezes por dia, juntamente com a dose de metformina já utilizada pelo doente ou que seja mais aproximada da dose terapêutica apropriada. Para os doentes que tolerem uma dose de Vokanamet contendo 50 mg de canagliflozina que necessitem de um controlo glicémico mais apertado, a dose pode ser aumentada para Vokanamet contendo 150 mg de canagliflozina, duas vezes por dia (ver abaixo e secção 4.4).

Para doentes transferidos de um tratamento com canagliflozina e metformina em comprimidos separados

Para os doentes transferidos de um tratamento com canagliflozina e metformina em comprimidos separados, Vokanamet deve ser iniciado com a mesma dose diária total de canagliflozina e metformina que já esteja a ser utilizada ou com a dose que seja mais aproximada da dose terapêutica apropriada.

Deve-se considerar uma titulação da dose de canagliflozina (adicionada à dose ótima de metformina) antes de o doente ser transferido para Vokanamet.

Nos doentes que toleram Vokanamet contendo 50 mg de canagliflozina que necessitam de um controlo glicémico mais apertado, pode ser considerado um aumento da dose para Vokanamet contendo 150 mg de canagliflozina.

Recomenda-se precaução no aumento da dose de Vokanamet contendo 50 mg de canagliflozina para 150 mg de canagliflozina em doentes com idade ≥ 75 anos, doentes com doença cardiovascular conhecida, ou outros doentes para os quais a diurese inicial induzida pela canagliflozina representa um risco (ver secção 4.4). Em doentes com evidência de depleção de volume, recomenda-se que esta condição seja corrigida antes de iniciar o tratamento com Vokanamet (ver secção 4.4).

Quando Vokanamet é utilizado como terapêutica de associação com insulina ou um secretagogo de insulina (ex. sulfonilureia), pode ser considerada uma dose mais baixa de insulina ou do secretagogo de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secções 4.5 e 4.8).

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Uma vez que a metformina é eliminada parcialmente pela via renal e que os doentes idosos apresentam maior probabilidade de ter uma função renal diminuída, Vokanamet deve ser utilizado com precaução à medida que a idade avança. É necessária uma avaliação regular da função renal para ajudar a prevenir a ocorrência de acidose láctica associada à metformina, particularmente nos doentes idosos. O risco de depleção de volume associada à canagliflozina deve ser tido em consideração (ver secções 4.3 e 4.4).

Doentes com compromisso renal

Para doentes com uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de 60 ml/min/1,73 m² a < 90 ml/min/1,73 m² ou uma depuração da creatinina (CrCl) de 60 ml/min a < 90 ml/min não é necessário ajuste de dose.

Vokanamet não deve ser utilizado em doentes com compromisso renal moderado ou grave (TFGe < 60 ml/min/1,73 m² ou CrCl de 60 ml/min) devido à substância ativa metformina (ver secções 4.3, 4.4 and 5.2).

Doentes com compromisso hepático

Vokanamet não é recomendado em doentes com compromisso hepático devido à substância ativa metformina (ver secções 4.3 e 5.2). Não existe experiência clínica com Vokanamet em doentes com compromisso hepático.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Vokanamet em crianças com menos de 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Por via oral

Vokanamet deve ser administrado por via oral, duas vezes por dia, com as refeições de modo a reduzir os efeitos indesejáveis gastrointestinais associados à metformina. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros.

Em caso de omissão de uma dose, esta deve ser tomada assim que o doente se lembrar, exceto se estiver próximo da dose seguinte. Nesse caso, o doente deve ignorar a dose omissa e tomar o medicamento na próxima toma programada.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes listados na secção 6.1;
- Cetoacidose diabética, pré-coma diabético;
- Compromisso renal moderado ou grave (doentes com TFG_e < 60 ml/min/1,73 m² ou CrCl < 60 ml/min) (ver secções 4.2 e 4.4);
- Situações agudas com potencial para alterar a função renal, tais como: desidratação, infeção grave ou choque (ver secção 4.4);
- Doença aguda ou crónica passível de causar hipoxia tecidual, tais como: insuficiência cardíaca ou respiratória, enfarte do miocárdio recente, choque;
- Compromisso hepático, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo (ver secções 4.2 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

Vokanamet não foi estudado em doentes com diabetes tipo 1, pelo que não se recomenda a sua utilização nestes doentes.

Acidose láctica

A acidose láctica é uma complicação metabólica rara, mas grave (elevada mortalidade na ausência de um tratamento imediato), que pode ocorrer devido à acumulação de metformina. Foram notificados casos de acidose láctica em doentes tratados com metformina, principalmente em doentes diabéticos com insuficiência renal significativa. A incidência de acidose láctica pode e deve ser reduzida avaliando também outros fatores de risco associados, nomeadamente diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática e quaisquer situações associadas a hipoxia.

Diagnóstico

Deve-se considerar o risco de acidose láctica no caso de ocorrência de sinais não específicos, tais como espasmos musculares com distúrbios digestivos como dor abdominal e astenia grave.

Estes podem ser seguidos de dispneia acidótica, dor abdominal, hipotermia e coma. Os resultados laboratoriais de diagnóstico consistem na descida do pH sanguíneo, em níveis plasmáticos de lactato acima de 5 mmol/l e no aumento do intervalo aniónico e da razão lactato/piruvato. Em caso de suspeita de acidose metabólica, deve suspender-se o tratamento com o medicamento e o doente deve ser imediatamente hospitalizado (ver secção 4.9). Os médicos devem alertar os doentes para o risco e sintomas de acidose láctica.

Função renal

A metformina é excretada por via renal, e a acumulação da metformina pode despoletar acidose láctica, pelo que a TFG_e ou a depuração da creatinina devem ser determinadas antes do início do tratamento e seguidamente de forma regular:

- pelo menos uma vez por ano em doentes com função renal normal
- pelo menos duas a quatro vezes por ano em doentes com TFG_e (depuração de creatinina) no limite inferior normal e em doentes idosos.

A redução da função renal nos doentes idosos é frequente e assintomática. Recomenda-se especial precaução em situações passíveis de comprometer a função renal, por exemplo, ao iniciar uma terapêutica anti-hipertensora ou diurética ou ao iniciar um tratamento com um fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE).

Administração de meios de contraste iodados

A administração intravascular de meios de contraste iodados em estudos radiológicos pode provocar insuficiência renal. Esta pode induzir a acumulação de metformina, podendo aumentar o risco de acidose láctica. Vokanamet deve ser interrompido antes, ou na altura da realização do teste e reinstituído apenas 48 horas depois e só após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal (ver secção 4.5).

Cirurgia

Uma vez que Vokanamet contém metformina, o tratamento deve ser interrompido 48 horas antes de uma cirurgia eletiva com anestesia geral, raquidiana ou epidural. A terapêutica só deverá ser reinstituída 48 horas depois da cirurgia ou reinício da nutrição oral e só após a função renal ter sido considerada normal.

Utilização em doentes em risco de reações adversas relacionadas com a depleção de volume

Devido ao seu mecanismo de ação, a canagliflozina, ao aumentar a excreção urinária de glicose (EUG) induz uma diurese osmótica, que pode reduzir o volume intravascular e diminuir a pressão sanguínea (ver secção 5.1). Em ensaios clínicos controlados com canagliflozina, os aumentos de reações adversas relacionadas com a depleção de volume (ex.: tonturas posturais, hipotensão ortostática ou hipotensão) foram observados com maior frequência com a dose de 300 mg de canagliflozina e ocorreram mais frequentemente nos primeiros três meses (ver secção 4.8).

Aconselha-se precaução em doentes cuja diminuição da pressão sanguínea induzida pela canagliflozina representa um risco, tais como doentes com doença cardiovascular conhecida, doentes a fazer terapêutica anti-hipertensora com história de hipotensão, doentes a fazer diuréticos ou doentes idosos (≥ 65 anos de idade) (ver secção 4.2 e 4.8).

Devido à depleção de volume, foram observadas diminuições geralmente pequenas, em média, na TFG e nas primeiras 6 semanas após o início do tratamento com canagliflozina. Em doentes suscetíveis a reduções mais elevadas no volume intravascular conforme descrito acima, foram por vezes observadas maiores reduções na TFG ($> 30\%$), que subsequentemente melhoraram, e que raramente requereram interrupção do tratamento com canagliflozina (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser aconselhados a notificar sintomas de depleção de volume. A canagliflozina não é recomendada em doentes a receber diuréticos da ansa (ver secção 4.5) ou com depleção de volume, por exemplo, devido a uma doença aguda (como a doença gastrointestinal).

Em doentes tratados com Vokanamet, no caso de intercorrências que possam levar à depleção de volume (tais como doença gastrointestinal), recomenda-se monitorização cuidadosa do estado do volume (ex. exame físico, medição da pressão sanguínea, análises laboratoriais incluindo testes da função renal), e dos eletrólitos séricos. Pode ser considerada a interrupção temporária do tratamento com Vokanamet em doentes que desenvolvem depleção de volume durante a terapêutica com Vokanamet até esta condição ser corrigida. Em caso de interrupção, deve-se considerar uma monitorização mais frequente da glicemia.

Cetoacidose diabética

Foram notificados casos raros de cetoacidose diabética (CAD), incluindo casos de risco de vida, em ensaios clínicos e em contexto de pós-comercialização, em doentes tratados com inibidores do

SGLT2, incluindo canagliflozina. Em alguns dos casos, a condição apresentada foi atípica, observando-se um aumento apenas moderado dos níveis glicémicos, abaixo de 14 mmol/L (250 mg/dl). Desconhece-se se é mais provável ocorrer CAD com doses mais elevadas de canagliflozina.

O risco de cetoacidose diabética deve ser considerado em caso de sintomas não específicos, tais como náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade em respirar, confusão, fadiga ou sonolência involuntárias. Caso estes sintomas ocorram, os doentes devem ser avaliados para a cetoacidose imediatamente, independentemente do nível de glicose no sangue.

Em doentes em que se suspeite ou diagnostique CAD, o tratamento com canagliflozina deve ser imediatamente descontinuado.

O tratamento deve ser interrompido em doentes hospitalizados para efetuar procedimentos cirúrgicos *major* ou no caso de doenças agudas graves. Em ambos os casos, o tratamento com inibidores do SGLT2 pode ser reiniciado quando a condição do doente ficarestabilizada.

Antes de iniciar canagliflozina devem considerar-se os fatores de predisposição de cetoacidose no histórico do doente.

Dos doentes que podem estar em maior risco de CAD incluem-se os doentes com baixa reserva funcional de células beta (ex.: doentes com diabetes tipo 2 com baixos níveis de péptido C ou diabetes latente autoimune do adulto (LADA) ou doentes com história de pancreatite), doentes com condições que conduzam a restrição de ingestão alimentar ou desidratação grave, doentes com redução súbita dos níveis de insulina, doentes com aumento das necessidades de insulina devido a doença aguda, cirurgia ou abuso de álcool. Os inibidores do SGLT2 devem ser utilizados com precaução nestes doentes.

Não é recomendado reiniciar o tratamento com um inibidor do SGLT2 em doentes com CAD prévia durante o tratamento com um inibidor do SGLT2, a não ser que outro fator precipitante tenha sido identificado e resolvido.

A segurança e a eficácia da canagliflozina em doentes com diabetes tipo 1 não foram estabelecidas e a canagliflozina não deve ser utilizada para o tratamento de doentes com diabetes tipo 1. Dados limitados de ensaios clínicos sugerem que a CAD ocorre com frequência quando os doentes com diabetes tipo 1 são tratados com inibidores do SGLT2.

Hematócrito elevado

Durante o tratamento com canagliflozina foi observado um aumento do hematócrito (ver secção 4.8). Deste modo, justifica-se precaução em doentes já com hematócrito elevado.

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Os doentes idosos podem ter maior risco de depleção de volume, são mais suscetíveis a serem tratados com diuréticos e a apresentarem compromisso da função renal. Em doentes com idade ≥ 75 anos, foi notificada uma maior incidência de reações adversas associadas a depleção de volume (ex. tonturas posturais, hipotensão ortostática, hipotensão) com a terapêutica com canagliflozina. Adicionalmente, nestes doentes foram notificadas maiores reduções na TFGe (ver secções 4.2 e 4.8).

Infeções micóticas genitais

Em ensaios clínicos com canagliflozina, foi notificada candidíase vulvovaginal em mulheres e balanite ou balanopostite em homens, que são consistentes com o mecanismo de inibição do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2) com aumento da EUG (ver secção 4.8). Os doentes do sexo masculino e do sexo feminino com história de infeções micóticas genitais apresentavam maior probabilidade de desenvolverem uma infeção. A balanite ou balanopostite ocorreram principalmente em doentes do sexo masculino não circuncidados. Em casos raros, foi notificada fimose e, por vezes, a circuncisão foi

efetuada. A maioria das infecções micóticas genitais foi tratada com tratamentos antifúngicos tópicos, quer prescritos por um profissional de saúde quer por automedicação, durante o tratamento com Vokanamet.

Insuficiência cardíaca

A experiência na classe III da *New York Heart Association* (NYHA) é limitada, e não existe experiência em ensaios clínicos com canagliflozina na classe IV da NYHA.

Análises laboratoriais da urina

Devido ao seu mecanismo de ação da canagliflozina, os doentes em tratamento com Vokanamet apresentam um resultado positivo no teste de glicose na urina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação farmacológica farmacocinética com Vokanamet. Contudo, tais estudos foram realizados com as substâncias ativas individuais (canagliflozina e metformina). A administração concomitante de canagliflozina (300 mg uma vez por dia) e metformina (2000 mg uma vez por dia) não teve um efeito clínico relevante sobre a farmacocinética quer da canagliflozina, quer da metformina.

CANAGLIFLOZINA

Interações farmacodinâmicas

Diuréticos

A canagliflozina pode aumentar o efeito dos diuréticos e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão (ver secção 4.4).

A canagliflozina não é recomendada em doentes a receber diuréticos da ansa.

Insulina e secretagogos de insulina

A insulina e os secretagogos de insulina, tais como as sulfonilureias, podem causar hipoglicemia. Deste modo, pode ser necessária uma dose mais baixa de insulina ou de secretagogo de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia quando utilizada em associação com Vokanamet (ver secções 4.2 e 4.8).

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos na canagliflozina

O metabolismo da canagliflozina é principalmente efetuado via conjugação com glucuronido mediada pela enzima UDP glucuronil transferase 1A9 (UGT1A9) e 2B4 (UGT2B4). A canagliflozina é transportada pela glicoproteína-P (gp-P) e pela proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP).

Os indutores enzimáticos (tais como a erva de São João [*Hypericum perforatum*], rifampicina, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, ritonavir, efavirenz) podem dar origem a uma diminuição da exposição da canagliflozina. Após a administração concomitante de canagliflozina com rifampicina (um indutor de vários transportadores ativos e enzimas metabolizadoras de fármacos), foram observadas reduções de 51% e 28% na exposição sistémica (área sob a curva, AUC) e na concentração máxima (C_{max}) de canagliflozina. Estas diminuições na exposição à canagliflozina podem diminuir a eficácia.

Se um indutor combinado destas enzimas UGTs e de proteínas de transporte for administrado concomitantemente com canagliflozina, é apropriado efetuar a monitorização do controlo da glicemia para avaliar a resposta à canagliflozina. Se um indutor destas enzimas UGT for administrado concomitantemente com canagliflozina, deve-se considerar o aumento da dose para Vokanamet

contendo 150 mg, duas vezes por dia, em doentes que toleram 50 mg de canagliflozina duas vezes por dia, que necessitam de um controlo adicional da glicemia (ver secção 4.2 e 4.4).

A colestiramina pode reduzir potencialmente a exposição à canagliflozina. A dose de canagliflozina deve ser administrada pelo menos 1 hora antes ou 4-6 horas após a administração de sequestradores de ácidos biliares de forma a minimizar uma possível interferência com a absorção.

Os estudos de interação sugerem que a farmacocinética da canagliflozina não é alterada pela metformina, hidroclorotiazida, contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel), ciclosporina, e/ou probenecida.

Efeitos da canagliflozina noutros medicamentos

Digoxina

A combinação de 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, durante 7 dias com uma dose única de 0,5 mg de digoxina, seguida de 0,25 mg diariamente durante 6 dias, resultou num aumento de 20% na AUC e num aumento de 36% na C_{max} da digoxina, provavelmente devido à inibição da gp-P. A inibição da gp-P por parte da canagliflozina foi observada *in vitro*. Os doentes que estão a tomar digoxina ou outros glicosídeos cardíacos (ex.: digitoxina) devem ser monitorizados de forma apropriada.

Dabigatran

O efeito da administração concomitante de canagliflozina (um inibidor fraco da gp-P) e dabigatran etexilato (um substrato da gp-P) não foi estudado. As concentrações de dabigatran podem aumentar com a presença de canagliflozina, pelo que se deve monitorizar (investigar sinais de hemorragia ou anemia) quando dabigatran é combinado com canagliflozina.

Sinvastatina

A combinação de 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, durante 6 dias com uma dose única de 40 mg de sinvastatina (substrato do CYP3A4) resultou num aumento de 12% na AUC e de 9% na C_{max} da sinvastatina e num aumento de 18% na AUC e de 26% na C_{max} do ácido da sinvastatina. Os aumentos na exposição da sinvastatina e do ácido da não são considerados clinicamente relevantes.

Não pode ser excluída a inibição da BCRP pela canagliflozina a nível intestinal e, deste modo, pode ocorrer um aumento da exposição de medicamentos transportados pela BCRP, como por exemplo, certas estatinas como a rosuvastatina e alguns medicamentos anticancerígenos.

Em estudos de interação, a canagliflozina no estado estacionário não teve um efeito clinicamente relevante na farmacocinética da metformina, contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel), glibenclamida, paracetamol, hidroclorotiazida ou varfarina.

Interferência fármaco/teste de laboratório

Teste 1,5-AG

Os aumentos da excreção urinária de glicose com canagliflozina pode, erradamente, diminuir os níveis de 1,5-anidroglicitol (1,5-AG) e fazer com que as determinações de 1,5-AG não sejam confiáveis para a avaliação do controlo glicémico. Deste modo, os testes de 1,5-AG não devem ser utilizados para avaliar o controlo glicémico em doentes a tomar Vokanamet. Para mais detalhes, é aconselhável entrar em contacto com o fabricante específico do teste 1,5-AG.

METFORMINA

Associações não recomendadas

Álcool

Existe um risco aumentado de acidose láctica na intoxicação alcoólica aguda (em particular nas situações de jejum, desnutrição ou compromisso hepático) devido à metformina, substância ativa de

Vokanamet (ver secção 4.4). O consumo de álcool e de medicamentos que contenham álcool deve ser evitado.

Agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados em estudos radiológicos pode causar insuficiência renal, resultando na acumulação de metformina e risco de acidose láctica. Consequentemente, tem que se interromper o tratamento com Vokanamet antes, ou na altura da realização do teste e reinstituí-lo apenas 48 horas depois e só após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal (ver secção 4.4).

Medicamentos catiónicos

Os medicamentos catiónicos que são eliminados por secreção tubular renal (ex.: cimetidina) podem interagir com a metformina competindo pelos sistemas de transporte tubulares renais comuns. Um estudo realizado em sete voluntários saudáveis demonstrou que a cimetidina, administrada a 400 mg duas vezes por dia, aumentou em cerca de 50% a AUC à metformina e em 81% a $C_{máx}$. Assim, quando são administrados concomitantemente medicamentos catiónicos que são eliminados por secreção renal tubular, deve ser considerada uma monitorização cuidadosa do controlo glicémico, o ajuste da dose dentro da posologia recomendada e a introdução de alterações no tratamento antidiabético (ver secção 4.4 e 5.1).

Associações que requerem precauções de utilização

Os glucocorticoides (administrados pelas vias sistémica e local), agonistas beta-2 e os diuréticos possuem uma atividade hiperglicémica intrínseca. O doente deve ser informado e submetido a uma monitorização mais frequente dos níveis de glicemia, especialmente no início do tratamento com esses medicamentos. Se necessário, deve ajustar-se a dose do medicamento anti-hiperglicémico durante a terapêutica com o outro medicamento e após a sua interrupção.

Devido ao seu potencial para diminuir a função renal, os diuréticos (especialmente os diuréticos da ansa) podem aumentar o risco de acidose láctica associada a metformina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de canagliflozina isoladamente ou de Vokanamet em mulheres grávidas. Os estudos em animais com canagliflozina revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O número limitado de dados sobre a utilização de metformina em mulheres grávidas não revela um aumento do risco de malformações congénitas. Os estudos em animais realizados com metformina não indicam efeitos nocivos sobre a gravidez, desenvolvimento embrionário ou fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Vokanamet não deve ser utilizada durante a gravidez. Quando a gravidez é detetada, o tratamento com canagliflozina deve ser interrompido.

Amamentação

Não foram realizados estudos em animais lactantes com a associação de substâncias ativas de Vokanamet. Desconhece-se se a canagliflozina e/ou os seus metabolitos são excretados no leite materno humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais revelaram excreção de canagliflozina/metabolitos no leite, bem como efeitos mediados farmacologicamente na descendência em amamentação e ratos jovens expostos à canagliflozina (ver secção 5.3). A metformina é excretada no leite materno humano em pequenas quantidades. O risco para o recém-nascido/lactente não pode ser excluído. Vokanamet não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não foram efetuados estudos sobre os efeitos de Vokanamet na fertilidade do ser humano. Nos estudos em animais com canagliflozina e metformina, não foram observados efeitos na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vokanamet sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando Vokanamet é utilizado como terapêutica de associação com insulina ou com um secretagogo de insulina, e para o risco elevado de reações adversas relacionadas com a depleção do volume, tais como tonturas posturais (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

CANAGLIFLOZINA

Resumo do perfil de segurança

A segurança de canagliflozina foi avaliada em 10.285 doentes com diabetes tipo 2, incluindo 5.151 doentes tratados com canagliflozina em associação com metformina. Adicionalmente, um estudo de fase 2, controlado com placebo, em dupla ocultação, com duração de 18 semanas, com uma administração duas vezes por dia (50 mg ou 150 mg de canagliflozina como terapêutica de associação com 500 mg de metformina) foi realizado em 279 doentes, nos quais 186 doentes foram tratados com canagliflozina como terapêutica de associação com metformina.

A principal avaliação da segurança e tolerabilidade foi realizada numa análise agrupada ($n = 2.313$) de quatro ensaios clínicos controlados com placebo, com duração de 26 semanas (monoterapia e terapêutica de associação com metformina, metformina e uma sulfonilureia, e metformina e pioglitazona). As reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram a hipoglicemia em combinação com insulina ou uma sulfonilureia, candidíase vulvovaginal, infeção do trato urinário e poliúria ou polaquiúria (i.e. frequência urinária). As reações adversas que conduziram à descontinuação de $\geq 0,5\%$ de todos os doentes tratados com canagliflozina nestes estudos foram a candidíase vulvovaginal (0,7% dos doentes do sexo feminino) e balanite ou balanopostite (0,5% dos doentes do sexo masculino). Foram realizadas análises adicionais de segurança (incluindo dados de longa duração) a partir de dados de todo o programa da canagliflozina (estudos controlados com placebo e por controlo ativo) para avaliar as reações adversas notificadas, de forma a identificar reações adversas (ver tabela 1) (ver secções 4.2 e 4.4).

Tabela de reações adversas

As reações adversas da tabela 1 são baseadas na análise agrupada dos quatro estudos controlados com placebo com duração de 26 semanas ($n = 2.313$) acima descritos. São também incluídas nesta tabela as reações adversas notificadas na utilização pós-comercialização mundial de canagliflozina. As reações adversas listadas abaixo são classificadas de acordo com a frequência e classe de sistema de órgãos (SOC). As categorias de frequência são definidas de acordo com a convenção que se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Tabela das reações adversas (MedDRA) de estudos controlados com placebo^a e da experiência pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos Frequência	Reação adversa
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Muito frequente	Hipoglicemia em combinação com insulina ou sulfonilureia

Pouco frequente	Desidratação*
Raros	Cetoacidose diabética**
Doenças do sistema nervoso	
Pouco frequente	Tonturas posturais*, Síncope*
Vasculopatias	
Pouco frequente	Hipotensão*, Hipotensão Ortostática*
Doenças gastrointestinais	
Frequente	Obstipação, Sede ^b , Náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequente	Erupção cutânea ^c , Urticária
Desconhecido	Angioedema ^d
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequente	Fratura óssea ^e
Doenças renais e urinárias	
Frequente	Poliúria ou Polaquiúria ^f , Infecção do trato urinário urinário (foram notificadas pielonefrite e urosepsis na pós-comercialização)
Pouco frequente	Insuficiência renal (principalmente no contexto de depleção de volume)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Muito frequente	Candidíase vulvovaginal**· ^g
Frequente	Balanite ou balanopostite**· ^h
Exames complementares de diagnóstico	
Frequente	Dislipidemia ⁱ , Aumento do hematócrito**· ^j
Pouco frequente	Aumento da creatinina no sangue**· ^k , Aumento da ureia no sangue**· ^l , Aumento de potássio no sangue**· ^m , Aumento de fosfato no sangue ⁿ

* Relacionado com a depleção de volume; ver secção 4.4.

** Ver secção 4.4.

^a Os perfis de dados de segurança provenientes dos estudos *pivot* (incluindo estudos com doentes com compromisso renal moderado; doentes idosos ≥ 55 anos de idade a ≤ 80 anos de idade); doentes com um risco CV aumentado) foram, de um modo geral, consistentes com as reações adversas identificadas nesta tabela.

^b Sede inclui os termos sede, xerostomia e polidipsia.

^c A erupção cutânea inclui os termos erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea pustular e erupção cutânea vesicular.

^d Com base na experiência pós-comercialização com canagliflozina.

^e A fratura óssea foi notificada em 0,7% e 0,6% para canagliflozina 100 mg e 300 mg respetivamente, comparado com 0,3% para o placebo. Para mais informações ver abaixo a secção fratura dos ossos.

^f A poliúria ou polaquiúria inclui os termos poliúria, polaquiúria, urgência miccional, noctúria e aumento do volume urinário.

^g A candidíase vulvovaginal inclui os termos candidíase vulvovaginal, infecção micótica vulvovaginal, vulvovaginite, infecção vaginal, vulvite e infecção fúngica genital.

^h A balanite ou balanopostite inclui os termos balanite, balanopostite, balanite por candida e infecção fúngica genital.

ⁱ O aumento percentual médio desde a avaliação inicial para canagliflozina 100 mg e 300 mg *versus* placebo foi respetivamente, 3,4% e 5,2% *versus* 0,9% colesterol total; 9,4% e 10,3% *versus* 4,0% colesterol HDL; 5,7% e 9,3% *versus* 1,3% colesterol LDL; 2,2% e 4,4% *versus* 0,7% colesterol não-HDL; 2,4% e 0,0% *versus* 7,6% triglicéridos.

^j As alterações médiasno hematócrito desde a avaliação inicial foram de 2,4% e 2,5% para canagliflozina 100 mg e 300 mg respetivamente, comparado com 0,0% para o placebo.

^k As alterações percentuais médias da creatinina desde a avaliação inicial foram de 2,8% e 4,0% para canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 1,5 % para o placebo.

^l As alterações percentuais médias de azoto ureico sérico desde a avaliação inicial foram de 17,1% e 18,0% para canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 2,7% para o placebo.

^m As alterações percentuais médias de potássio no sangue desde a avaliação inicial foram de 0,5% e 1,0% para

canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 0,6% para o placebo.

ⁿ As alterações percentuais médias de fosfato sérico desde a avaliação inicial foram de 3,6 % e 5,1 % para canagliflozina 100 mg e 300 mg, comparado com 1,5 % para o placebo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas relacionadas com a depleção de volume

Na análise agrupada dos quatro estudos controlados com placebo, com duração de 26 semanas, a incidência de todas as reações adversas relacionadas com a depleção de volume (ex. tonturas posturais, hipotensão ortostática, hipotensão, desidratação e síncope) foi de 1,2% para 100 mg de canagliflozina, 1,3% para 300 mg de canagliflozina e 1,1% para o placebo. A incidência com o tratamento com canagliflozina nos dois estudos com controlos ativos foi similar à dos comparadores.

No estudo cardiovascular dedicado, no qual os doentes eram, de um modo geral, mais velhos com uma maior taxa de complicações devido à diabetes, as incidências de reações adversas relacionadas com a depleção de volume foram de 2,8% com 100 mg de canagliflozina, 4,6% com 300 mg de canagliflozina e 1,9% com placebo.

Para avaliar os fatores de risco para estas reações adversas, foi realizada uma análise agrupada mais alargada (N = 9.439) de doentes de oito estudos controlados, de fase 3, que incluíram ambas as doses de canagliflozina. Nesta análise agrupada, os doentes com diuréticos da ansa, doentes com uma TFGe basal de 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², e doentes com idade ≥ 75 anos apresentaram, de um modo geral, maior incidência destas reações adversas. Para os doentes com diuréticos da ansa, as incidências foram de 3,2% com 100 mg de canagliflozina e 8,8% com 300 mg de canagliflozina em comparação com 4,7% no grupo de controlo. Para doentes com uma TFGe basal de 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², as incidências foram de 4,8% com 100 mg de canagliflozina e 8,1% com 300 mg de canagliflozina em comparação com 2,6% no grupo de controlo. Em doentes com idade ≥ 75 anos, as incidências foram de 4,9% com 100 mg de canagliflozina e 8,7% com 300 mg de canagliflozina em comparação com 2,6% no grupo de controlo (ver secções 4.2 e 4.4).

No estudo cardiovascular dedicado e na análise agrupada alargada, as descontinuações devido a reações adversas relacionadas com a depleção de volume e reações adversas graves relacionadas com a depleção de volume não aumentaram com canagliflozina.

Hipoglicemia em terapêutica de associação com insulina ou secretagogos de insulina

A frequência de hipoglicemia foi baixa (aproximadamente de 4%) entre os grupos de tratamento, incluindo o placebo, quando utilizada em monoterapia ou em terapêutica de associação com a metformina. Quando a canagliflozina foi associada à terapêutica com insulina, observou-se hipoglicemia em 49,3%, 48,2% e 36,8% dos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia, 300 mg de canagliflozina uma vez por dia e placebo, respetivamente, tendo ocorrido hipoglicemia grave em 1,8%, 2,7% e 2,5% dos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia, 300 mg de canagliflozina por dia e placebo, respetivamente. Quando canagliflozina foi associada à terapêutica com sulfonilureia, observou-se hipoglicemia em 4,1%, 12,5% e 5,8% dos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia, 300 mg de canagliflozina uma vez por dia e placebo, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.5).

Infeções micóticas genitais

A candidíase vulvovaginal (incluindo a vulvovaginite e infeção vulvovaginal micótica) foi notificada em 10,4% e 11,4% dos doentes do sexo feminino tratados com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia e 300 mg de canagliflozina uma vez por dia, respetivamente, em comparação com 3,2% nos doentes do sexo feminino tratados com placebo. A maioria das notificações de candidíase vulvovaginal ocorreu durante os primeiros quatro meses de tratamento com canagliflozina. Entre os doentes do sexo feminino a tomar canagliflozina, 2,3% sofreram mais do que uma infeção. De um modo geral, 0,7% de todos os doentes do sexo feminino descontinuaram o tratamento com canagliflozina devido a candidíase vulvovaginal (ver secção 4.4).

A balanite ou balanopostite por *Candida* foi notificada em 4,2% e 3,7% dos doentes do sexo masculino tratados com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia e 300 mg de canagliflozina uma vez por dia, respetivamente, em comparação com 0,6% nos doentes do sexo masculino tratados com placebo. Entre os doentes do sexo masculino a tomar canagliflozina, 0,9% sofreram mais do que uma infeção. De um modo geral, 0,5% dos doentes do sexo masculino descontinuaram o tratamento com canagliflozina devido a balanite ou balanopostite por *Candida*. Em casos raros, foi notificada fimose e, por vezes, foi realizada a circuncisão (ver secção 4.4).

Infeções do trato urinário

As infeções do trato urinário foram notificadas mais frequentemente com 100 mg e 300 mg de canagliflozina (5,9% *versus* 4,3%, respetivamente) em comparação com 4,0% com placebo. A maioria das infeções foi ligeira a moderada, sem aumento na ocorrência de reações adversas graves. Os indivíduos responderam aos tratamentos de referência continuando o tratamento com canagliflozina.

Fratura óssea

Num estudo cardiovascular com 4.327 doentes com alto risco de doença cardiovascular, as taxas de incidência de fratura nos ossos foi de 1.6, 1.6 e 1.1 anos por 100 doentes expostos a canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg e placebo, respetivamente, com uma tendência de ocorrência inicial de fraturas nas primeiras 26 semanas de terapêutica. Em outros estudos de diabetes tipo 2 com canagliflozina, que envolveram uma população de aproximadamente 5.800 doentes, não foi observada uma diferença no risco de fratura relativamente ao controlo. Após 104 semanas de tratamento, a canagliflozina não afetou, de forma adversa, a densidade mineral do osso.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Numa análise agrupada de oito estudos controlados com placebo e com controlo ativo, o perfil de segurança nos doentes idosos foi geralmente consistente com o de doentes mais novos. Os doentes com idade ≥ 75 anos apresentaram uma incidência superior de reações adversas relacionadas com a depleção do volume (tais como tonturas posturais, hipotensão ortostática, hipotensão) com incidências de 4,9%, 8,7% e 2,6% no grupo de 100 mg de canagliflozina uma vez por dia, 300 mg de canagliflozina uma vez por dia e no grupo de controlo, respetivamente. Foram notificadas reduções na TFGe (-3,6% e -5,2%) com 100 mg de canagliflozina e 300 mg de canagliflozina, respetivamente, em comparação com o grupo de controlo (-3,0%) (ver secções 4.2 e 4.4).

Metformina

A tabela 2 apresenta as reações adversas por CSO e frequência notificadas em doentes que receberam metformina em monoterapia e que não foram observados em doentes a receber canagliflozina. As categorias de frequência são baseadas na informação disponível no Resumo das Características do Medicamento metformina.

Tabela 2: Frequência das reações adversas com metformina identificadas a partir de ensaios clínicos e de dados de pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos Frequência	Reação adversa
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Muito raros	Acidose láctica, Deficiência em vitamina B ₁₂ ^a
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Frequentes	Alterações do paladar
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Muito frequentes	Sintomas gastrointestinais ^b
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Muito raros	Eritema, Prurido, Urticária
<i>Afeções hepatobiliares</i>	
Muito raros	Alteração dos resultados do teste da função hepática, hepatite

-
- ^a O tratamento prolongado com metformina foi associado a uma diminuição da absorção da vitamina B₁₂, que pode muito raramente resultar numa deficiência clinicamente significativa de vitamina B₁₂ (ex. anemia megaloblástica).
- ^b Os sintomas gastrointestinais, tais como: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite, ocorrem mais frequentemente durante o início da terapêutica e desaparecem espontaneamente na maioria dos casos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Canagliflozina

Doses únicas de até 1.600 mg de canagliflozina em indivíduos saudáveis e 300 mg de canagliflozina, duas vezes ao dia, durante 12 semanas em doentes com diabetes tipo 2 foram geralmente bem toleradas.

Metformina

A hipoglicémia não foi observada com doses de cloridrato de metformina até 85 g. Contudo, ocorreu acidose láctica em determinadas circunstâncias. Uma sobredosagem elevada de metformina ou riscos concomitantes podem causar acidose láctica. A acidose láctica é considerada uma emergência médica e deve ser tratada em meio hospitalar. A hemodiálise é o método mais eficaz para remover o lactato e a metformina.

Tratamento

Em caso de sobredosagem com Vokanamet, é razoável utilizar as medidas de suporte habituais, por ex. remoção do material não absorvido do trato gastrointestinal, monitorização clínica e aplicação de medidas clínicas, conforme adequado para o estado clínico do doente. A hemodiálise é o método mais eficaz para remover o lactato e a metformina. A canagliflozina foi removida de forma insignificante durante uma sessão de 4 horas de hemodiálise. Não é expectável que a canagliflozina seja removida por hemodiálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos usados na diabetes, associações de fármacos hipoglicemiantes orais. Código ATC: A10BD16.

Mecanismo de ação

Vokanamet combina dois medicamentos hipoglicemiantes orais com mecanismos de ação diferentes e complementares, tendo em vista a melhoria do controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 2: a canagliflozina, um inibidor do transportador SGLT2 e o cloridrato de metformina, um membro da classe das biguanidas.

CANAGLIFLOZINA

O transportador SGLT2, expresso nos túbulos renais proximais, é responsável pela maioria da reabsorção da glicose filtrada a partir do lúmen tubular. Os doentes com diabetes têm demonstrado ter uma reabsorção renal de glicose elevada, o que pode contribuir para as concentrações sanguíneas de

glicose persistentemente elevadas. A canagliflozina é um inibidor oral ativo do SGLT2. Ao inibir o SGLT2, a canagliflozina reduz a reabsorção da glicose filtrada e diminui o limiar renal de glicose (LR_G), aumentando, desta forma, a EUG e diminuindo as concentrações elevadas de glicose plasmática através deste mecanismo independente da insulina em doentes com diabetes tipo 2. A EUG aumentada com a inibição do SGLT2 também se traduz numa diurese osmótica, com o efeito diurético a originar uma redução na tensão arterial sistólica; o aumento da EUG resulta numa perda de calorías e assim numa redução do peso corporal, tal como foi demonstrado em estudos com doentes com diabetes tipo 2.

A ação da canagliflozina para aumentar a EUG reduzindo diretamente a glicose plasmática é independente da insulina. Foi observada uma melhoria no modelo de avaliação da hemostase para a função das células beta (células beta HOMA) e uma melhoria na resposta de secreção de insulina por células-beta em resposta a uma refeição mista, em ensaios clínicos com canagliflozina.

Em estudos de fase 3, a administração pré-prandial de 300 mg de canagliflozina proporcionou uma maior redução na excursão pós-prandial da glicose do que a dose de 100 mg. Este efeito com a dose de 300 mg de canagliflozina pode, em parte, ser devido à inibição local do SGLT1 intestinal (um importante transportador intestinal de glicose) relacionada com concentrações elevadas transitórias de canagliflozina no lúmen intestinal antes da absorção do medicamento (a canagliflozina é um inibidor de baixa potência do transportador SGLT1). Estudos demonstraram que não existe má absorção de glicose com canagliflozina.

METFORMINA

A metformina é uma biguanida com efeitos anti-hiperglicemiantes que reduz a glicose plasmática basal e pós-prandial. Não estimula a secreção da insulina, pelo que não induz hipoglicemia.

A metformina pode atuar através de três mecanismos:

- por redução da produção de glicose hepática inibindo a gluconeogénese e a glicogenólise;
- no músculo, aumentando modestamente a sensibilidade à insulina, melhorando a captação e utilização de glicose periférica;
- e retardando a absorção intestinal da glicose.

A metformina estimula a síntese do glicogénio intracelular atuando sobre a glicogénio sintase. A metformina aumenta a capacidade de transporte dos transportadores de membrana da glicose GLUT-1 e GLUT-4.

No ser humano, independentemente da sua ação sobre a glicemia, a metformina exerce efeitos favoráveis no metabolismo dos lípidos. Este facto foi demonstrado com doses terapêuticas em estudos clínicos controlados, realizados a médio ou a longo prazo: a metformina reduz os níveis de colesterol total, C-LDL e triglicéridos.

Efeitos farmacodinâmicos da canagliflozina

Foram observadas reduções dependentes da dose no LR_G e aumentos da EUG após doses orais únicas e múltiplas de canagliflozina em doentes com diabetes tipo 2. A partir de um valor inicial de LR_G de, aproximadamente, 13 mmol/l, foi observada uma supressão máxima do LR_G médio a 24 horas com uma dose diária de 300 mg para, aproximadamente, 4 mmol/l a 5 mmol/l em doentes com diabetes tipo 2 em estudos de Fase 1, sugerindo um risco reduzido de hipoglicemia induzida pelo tratamento. As reduções no LR_G conduziram a um aumento na EUG em indivíduos com diabetes tipo 2 tratados quer com 100 mg quer com 300 mg de canagliflozina, situando-se num intervalo entre 77 g/dia e 119 g/por dia em todos os estudos de fase 1; a EUG observada traduz-se numa perda de 308 kcal/dia e 476 kcal/por dia. As reduções no LR_G e os aumentos na EUG foram mantidos durante um período de tratamento de 26 semanas em doentes com diabetes tipo 2. Foram observados aumentos moderados (geralmente < 400 ml a 500 ml) no volume diário de urina que atenuaram ao longo de vários dias de tratamento. A excreção de ácido úrico urinário aumentou de forma transitória devido à canagliflozina (aumentou em 19% comparativamente com o nível basal no dia 1 e depois atenuou para 6% no dia 2 e

1% no dia 13). Isto foi acompanhado por uma redução sustentada na concentração de ácido úrico sérico de aproximadamente 20%.

Eficácia e segurança clínicas

A administração concomitante de canagliflozina e metformina foi estudada em doentes com diabetes tipo 2 não controlados de forma adequada com metformina isoladamente ou em associação com outros medicamentos hipoglicemiantes.

Não foram realizados estudos clínicos de eficácia com Vokanamet. Todavia, foi demonstrada a bioequivalência de Vokanamet com a canagliflozina e metformina tomadas concomitantemente em comprimidos separados.

CANAGLIFLOZINA

Um total de 10.285 doentes com diabetes tipo 2 participaram em nove estudos de eficácia e segurança, controlados e em dupla ocultação, realizados para avaliar os efeitos de canagliflozina no controlo da glicemia, incluindo 5.151 doentes tratados com canagliflozina em associação com metformina. A distribuição racial dos doentes foi 72% de caucasianos, 16% de asiáticos, 4% de negros e 8% de outros grupos. 16% dos doentes eram hispânicos. Aproximadamente 58% dos doentes eram do sexo masculino. Os doentes tinham uma idade média global de 59,6 anos (desde os 21 anos até aos 96 anos), com 3.082 doentes com idade ≥ 65 anos e 510 doentes com idade ≥ 75 anos. 58% dos doentes tinham um índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m².

Estudos controlados com placebo

A canagliflozina foi estudada em terapêutica dupla com metformina, terapêutica dupla com sulfonilureia, terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia, terapêutica tripla com metformina e pioglitazona, como terapêutica de associação com insulina e em monoterapia (tabela 3). De um modo geral, a canagliflozina produziu resultados clínicos e estatisticamente significativos ($p < 0,001$) no controlo da glicemia, incluindo na hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), na percentagem de doentes a atingirem HbA_{1c} < 7%, na alteração dos valores basais de glicose plasmática em jejum (GPI) e na glicose pós-prandial às 2 horas (GPP) em comparação com o placebo. Adicionalmente, foram observadas reduções no peso corporal e na tensão arterial sistólica em comparação com o placebo.

Tabela 3: Resultados de eficácia de estudos clínicos controlados com placebo^a

	Terapêutica dupla com metformina (26 semanas)		Placebo + metformina (N = 183)
	Canagliflozina + metformina 100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	7,94	7,95	7,96
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,79	-0,94	-0,17
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	88,7	85,4	86,7
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-3,7	-4,2	-1,2
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c

Terapêutica tripla com metformina e sulfonilureia (26 semanas)			
	Canagliflozina + metformina e sulfonilureia		Placebo + metformina e sulfonilureia (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,13	8,13	8,12
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,85	-1,06	-0,13
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	93,5	93,5	90,8
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,1	-2,6	-0,7
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Terapêutica em associação com insulina^d (18 semanas)			
	Canagliflozina + insulina		Placebo + insulina (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,33	8,27	8,20
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,63	-0,72	0,01
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	96,9	96,7	97,7
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-1,8	-2,3	0,1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 97,5%)	-1,9 ^b (-2,2; 1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a População de intenção-de-tratar utilizando a última observação em estudo antes da terapêutica glicémica de resgate.

^b p < 0,001 em comparação com placebo.

^c Não aplicável.

^d Canagliflozina como terapêutica de associação com insulina (com ou sem outros medicamentos hipoglicemiantes).

Além dos estudos acima apresentados, os resultados de eficácia na glicemia observados no subestudo da terapêutica dupla de 18 semanas com sulfonilureia e da terapêutica tripla de 26 semanas com metformina e pioglitazona foram geralmente comparáveis com os observados noutros estudos.

Um estudo dedicado demonstrou que a administração concomitante de 50 mg e 150 mg de canagliflozina, administrados duas vezes por dia, como terapêutica dupla com metformina produziu resultados clínicos e estatisticamente significativos relativamente ao placebo no controlo da glicemia, incluindo na HbA_{1c}, na percentagem de doentes a atingir HbA_{1c} < 7 %, na alteração dos valores basais de GPJ, e nas reduções no peso corporal conforme demonstrado na tabela 4.

Tabela 4: Resultados de eficácia de estudos clínicos controlados com placebo de canagliflozina administrada duas vezes por dia^a

	Canagliflozina		Placebo (N = 93)
	50 mg duas vezes por dia (N = 93)	150 mg duas vezes por dia (N = 93)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	7,63	7,53	7,66

Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,45	-0,61	-0,01
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	90,59	90,44	90,37
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,8	-3,2	-0,6
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a População de intenção-de-tratar utilizando a última observação em estudo.

^b p < 0,001 em comparação com placebo.

^c Não aplicável.

^d p = 0.013 em comparação com placebo.

Estudos com controlo ativo

A canagliflozina foi comparada com a glimepirida em terapêutica dupla com metformina e comparada com a sitagliptina em terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia (tabela 5). A dose de 100 mg de canagliflozina, um vez por dia, em terapêutica dupla com metformina produziu reduções semelhantes na HbA_{1c} relativamente ao nível basal, e a dose de 300 mg produziu reduções superiores (p < 0,05) na HbA_{1c} em comparação com a glimepirida, demonstrando, desta forma, a não inferioridade. Uma menor proporção de doentes em tratamento com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia (5,6%) e 300 mg de canagliflozina uma vez por dia (4,9%) sofreram pelo menos um episódio/acontecimento de hipoglicemia durante as 52 semanas de tratamento em comparação com o grupo que recebeu glimepirida (34,2%). Num estudo que comparou 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, com 100 mg de sitagliptina em terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia, a canagliflozina demonstrou ser não inferior (p < 0,05) e uma redução superior (p < 0,05) da HbA_{1c} relativamente à sitagliptina. A incidência de episódios/eventos de hipoglicemia com 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, e 100 mg de sitagliptina foi de 40,7% e 43,2%, respetivamente. Foram também observadas melhorias significativas no peso corporal e reduções da tensão arterial sistólica em comparação com a glimepirida e a sitagliptina.

Tabela 5: Resultados de eficácia de estudos clínicos com controlo ativo^a

Em comparação com glimepirida na forma de terapêutica dupla com metformina (52 semanas)			
	Canagliflozina + metformina		Glimepirida (titulada) + metformina (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	7,78	7,79	7,83
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,82	-0,93	-0,81
Diferença em relação a glimepirida (média ajustada) (IC 95%)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	86,8	86,6	86,6
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-4,2	-4,7	1,0
Diferença em relação a glimepirida (média ajustada) (IC 95%)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c

Em comparação com sitagliptina na forma de terapêutica tripla com metformina e sulfonilureia (52 semanas)		
	300 mg de Canagliflozina + metformina e sulfonilureia (N = 377)	100 mg de Sitagliptina + metformina e sulfonilureia (N = 378)
HbA_{1c} (%)		
Valores basais (média)	8,12	8,13
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-1,03	-0,66
Diferença em relação a sitagliptina (média ajustada) (IC 95%)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Peso corporal		
Valores basais (média) em kg	87,6	89,6
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,5	0,3
Diferença em relação a sitagliptina (média ajustada) (IC 95%)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c

^a População de intenção-de-tratar utilizando a última observação em estudo antes da terapêutica glicémica de resgate.

^b p < 0,05

^c Não aplicável.

^d p < 0,001.

Populações especiais

Em dois estudos realizados em populações especiais (doentes idosos e doentes com ou em risco elevado de doença cardiovascular), a canagliflozina foi adicionada ao tratamento estável atualmente realizado pelo doente para a diabetes (dieta, monoterapia ou terapêutica de associação).

Doentes idosos

Um total de 714 doentes com idade ≥ 55 anos a ≤ 80 anos (227 doentes com 65 anos a < 75 anos e 46 doentes com 75 anos a ≤ 80 anos) com controlo inadequado da glicemia a receber tratamento para a diabetes (medicamentos hipoglicemiantes e/ou dieta e exercício) participaram num estudo controlado com placebo, em dupla-ocultação, com duração de 26 semanas. Foram observadas alterações estatisticamente significativas (p < 0,001) dos valores basais de HbA_{1c} em comparação com o placebo de -0,57% e -0,70% para as doses de 100 mg, uma vez por dia, e 300 mg, uma vez por dia, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.8).

Glicemia em jejum

Em quatro estudos controlados com placebo, o tratamento com canagliflozina na forma de monoterapia ou terapêutica de associação com um ou dois hipoglicemiantes orais resultou em alterações médias na GPI, em relação ao nível basal, de -1,2 mmol/l a -1,9 mmol/l para 100 mg de canagliflozina, uma vez por dia, e -1,9 mmol/l a -2,4 mmol/l para 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, respetivamente, em comparação com o placebo. Estas reduções foram sustentadas ao longo do período de tratamento e foram quase máximas após o primeiro dia de tratamento.

Glicemia pós-prandial

Após uma refeição mista, a canagliflozina em monoterapia ou em terapêutica de associação com um ou dois medicamentos hipoglicemiantes orais reduziu a glicose pós-prandial (GPP) em relação ao nível basal, em -1,5 mmol/l a -2,7 mmol/l para 100 mg de canagliflozina, uma vez por dia, e -2,1 mmol/l a -3,5 mmol/l para 300 mg, uma vez por dia, respetivamente, em comparação com o placebo, devido às reduções na concentração de glicose pré-prandial e às reduzidas excursões de glicose pós-prandial.

Peso corporal

As doses de 100 mg e 300 mg de canagliflozina em monoterapia ou em terapêutica de associação dupla ou tripla com metformina, resultaram em reduções estatisticamente significativas na

percentagem de peso corporal às 26 semanas em comparação com o placebo. Em dois estudos de 52 semanas com controlo ativo, que compararam canagliflozina com a glimepirida e a sitagliptina, as reduções médias sustentadas e estatisticamente significativas na percentagem de peso corporal com canagliflozina em terapêutica de associação com metformina foram de -4,2% e -4,7% para 100 mg e 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, respetivamente, em comparação com a associação de glimepirida e metformina (1,0%) e -2,5% para 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, em associação com metformina e uma sulfonilureia em comparação com a sitagliptina em associação com metformina e uma sulfonilureia (0,3%).

Um subgrupo de doentes (N = 208) provenientes do estudo de terapêutica dupla com controlo ativo com metformina que foram submetidos a absorciometria de emissão dupla de raios X (DXA) e a tomografia computadorizada (TC) abdominal para avaliação da composição corporal, demonstrou que, aproximadamente, dois terços da perda de peso com canagliflozina foram devidos a perda de massa gorda com perdas semelhantes de gordura subcutânea visceral e abdominal. Duzentos e onze (211) doentes do estudo clínico com doentes idosos participaram num subestudo para análise da composição corporal utilizando a DXA. Isto demonstrou que, aproximadamente, dois terços da perda de peso associada com canagliflozina foi devido a perda de massa gorda em comparação com placebo. Não ocorreram alterações significativas na densidade óssea em regiões trabeculares e corticais.

Segurança cardiovascular

Foi realizada uma meta-análise intermédia pré-especificada dos acontecimentos cardiovasculares *major* atribuídos em estudos clínicos de fase 2 e de fase 3 em 9.632 doentes com diabetes tipo 2, incluindo 4.327 doentes (44,9%) com doença cardiovascular ou com risco elevado de doença cardiovascular que estivessem a participar num estudo cardiovascular em curso. A taxa de risco para o parâmetro de avaliação primário composto (tempo para o acontecimento de morte cardiovascular, AVC não fatal, enfarte do miocárdio não fatal e angina instável que requer hospitalização) para canagliflozina (ambas as doses agrupadas) *versus* a combinação de comparadores ativos e placebo foi de 0,91 (IC 95%: 0,68; 1,22); portanto, não houve evidência de um aumento do risco cardiovascular com canagliflozina em relação aos comparadores. A taxa de risco foi semelhante para as doses de 100 mg e 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia.

Tensão arterial

Numa análise de quatro estudos controlados com placebo com duração de 26 semanas (N = 2.313), o tratamento com 100 mg e 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, resultou em reduções médias na tensão arterial sistólica de -3,9 mmHg e -5,3 mmHg, respetivamente, em comparação com o placebo (-0,1 mmHg) e num efeito mais reduzido na tensão arterial diastólica com alterações médias para 100 mg e 300 mg de canagliflozina de -2,1 mmHg e -2,5 mmHg, respetivamente, em comparação com o placebo (-0,3 mmHg). Não se verificou qualquer alteração significativa na frequência cardíaca.

Doentes com valores basais de $HbA_{1c} > 10\%$ e $\leq 12\%$

Um subestudo de doentes com valores basais de $HbA_{1c} > 10\%$ e $\leq 12\%$ em monoterapia com canagliflozina resultou em reduções dos valores basais de HbA_{1c} (não ajustado com placebo) de -2,13% e -2,56% para 100 mg e 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, respetivamente.

METFORMINA

O estudo prospetivo aleatorizado (UKPDS) estabeleceu o benefício a longo prazo do controlo intensivo da glicemia na diabetes tipo 2. A análise dos resultados obtidos em doentes com excesso de peso tratados com metformina após insucesso da dieta isoladamente demonstrou:

- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer complicação relacionada com a diabetes no grupo da metformina (29,8 acontecimentos/1.000 doentes-anos) *versus* dieta isoladamente (43,3 acontecimentos/1.000 doentes-anos), $p = 0,0023$ e *versus* grupos tratados com uma associação com sulfonilureia e insulina em monoterapia (40,1 acontecimentos/1.000 doentes-anos), $p = 0,0034$;

- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer mortalidade relacionada com a diabetes: 7,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina, 12,7 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isoladamente, $p = 0,017$;
- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade global: 13,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina *versus* 20,6 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isoladamente, ($p = 0,011$) e *versus* 18,9 acontecimentos/1.000 doentes-anos nos grupos tratados com a associação com uma sulfonilureia e com insulina em monoterapia ($p = 0,021$);
- uma redução significativa do risco absoluto de enfarte do miocárdio: 11 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina, 18 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isoladamente, ($p = 0,01$).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com canagliflozina em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da diabetes tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

VOKANAMET

Os estudos de bioequivalência em indivíduos saudáveis demonstraram que Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg e 150 mg/1000 mg em comprimidos de associação são bioequivalentes à administração concomitante das doses correspondentes de canagliflozina e metformina em comprimidos separados.

A administração de Vokanamet 150 mg/1000 mg com alimentos não conduziu a alterações na exposição global à canagliflozina. Não ocorreram alterações na AUC da metformina; contudo, a concentração máxima plasmática média da metformina sofreu uma redução de 16% quando administrada com alimentos. Observou-se um atraso no tempo até à concentração máxima plasmática para ambos os componentes (2 horas para a canagliflozina e 1 hora para a metformina) em condições de jejum. Não é provável que as alterações sejam clinicamente relevantes. Uma vez que se recomenda a administração de metformina com a refeição para reduzir a incidência de reações adversas gastrointestinais, recomenda-se que Vokanamet seja tomado com uma refeição para reduzir a intolerabilidade gastrointestinal associada à metformina.

CANAGLIFLOZINA

As propriedades farmacocinéticas da canagliflozina são essencialmente similares em indivíduos saudáveis e doentes com diabetes tipo 2. Após a administração de uma dose única oral de 100 mg e 300 mg em indivíduos saudáveis, a canagliflozina foi rapidamente absorvida, com concentrações plasmáticas máximas (mediana da T_{max}) a ocorrerem 1 hora a 2 horas após a dose. A C_{max} plasmática e a AUC da canagliflozina aumentaram de uma forma proporcional à dose desde os 50 mg até aos 300 mg. A semivida ($t_{1/2}$) de eliminação aparente (expressa na forma de média \pm desvio padrão) foi de $10,6 \pm 2,13$ horas e de $13,1 \pm 3,28$ horas para as doses de 100 mg e 300 mg, respetivamente. O estado estacionário foi atingido após 4 a 5 dias de doses únicas diárias com 100 mg a 300 mg de canagliflozina. A canagliflozina não exhibe uma farmacocinética dependente do tempo, e acumulou-se no plasma até 36% após doses múltiplas de 100 mg e 300 mg.

Absorção

A biodisponibilidade oral média absoluta da canagliflozina é de, aproximadamente, 65%. A ingestão simultânea de uma refeição com alto teor em gordura com a canagliflozina não produziu efeito na farmacocinética da canagliflozina; portanto, a canagliflozina pode ser tomada com ou sem alimentos (ver secção 4.2).

Distribuição

O volume médio de distribuição (V_d) em estado estacionário da canagliflozina após uma única perfusão intravenosa em indivíduos saudáveis foi de 119 litros, o que sugere uma distribuição extensa nos tecidos. A canagliflozina liga-se de forma extensa às proteínas plasmáticas (99%), maioritariamente à albumina. A ligação às proteínas plasmáticas é independente das concentrações plasmáticas de canagliflozina. A ligação às proteínas plasmáticas não é alterada de forma significativa em doentes com compromisso renal ou compromisso hepático.

Biotransformação

A O-glucuronidação é a principal via metabólica de eliminação da canagliflozina, a qual é principalmente glucoronizada pelo UGT1A9 e UGT2B4 em dois metabolitos o-glucoronidos inativos. O metabolismo (oxidativo) da canagliflozina mediado pelo CYP3A4 é mínimo (aproximadamente 7%) em seres humanos.

Em estudos *in vitro*, a canagliflozina não inibiu o citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ou CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, nem induziu o CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 em concentrações superiores às terapêuticas. Não foram observados efeitos clinicamente relevantes *in vivo* no CYP3A4 (ver secção 4.5).

Eliminação

Após administração de uma dose única oral de [14 C]canagliflozina em indivíduos saudáveis, 41,5%, 7,0%, e 3,2% da dose radioativa administrada foi recuperada nas fezes na forma de canagliflozina, de um metabolito hidroxilado e de um metabolito o-glucoronido, respetivamente. A circulação enterohepática da canagliflozina foi insignificante.

Aproximadamente 33% da dose radioativa administrada foi excretada na urina, maioritariamente na forma de metabolitos o-glucoronidos (30,5%). Menos de 1% da dose foi excretada na urina na forma de canagliflozina inalterada. A depuração renal das doses de 100 mg e 300 mg de canagliflozina situou-se entre 1,30 ml/min e 1,55 ml/min.

A canagliflozina é uma substância de baixa depuração, com uma depuração sistémica média de, aproximadamente, 192 ml/min em indivíduos saudáveis após administração intravenosa.

Populações especiais

Doentes com compromisso renal

Um estudo de dose única e aberto, avaliou a farmacocinética de 200 mg de canagliflozina em indivíduos com vários graus de compromisso renal (classificados utilizando a CrCl baseada na equação Cockcroft-Gault) em comparação com indivíduos saudáveis. O estudo incluiu 8 indivíduos com função renal normal ($CrCl \geq 80$ ml/min), 8 indivíduos com compromisso renal ligeiro ($CrCl$ de 50 ml/min a < 80 ml/min), 8 indivíduos com compromisso renal moderado ($CrCl$ de 30 ml/min a < 50 ml/min) e 8 indivíduos com compromisso renal grave ($CrCl < 30$ ml/min), bem como 8 indivíduos com doença renal terminal (DRT) em hemodiálise.

A C_{max} de canagliflozina foi aumentada moderadamente em 13%, 29% e 29% em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente, mas não em indivíduos em hemodiálise. Em comparação com indivíduos saudáveis, a AUC plasmática da canagliflozina aumentou em aproximadamente 17%, 63% e 50% em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente, mas foi semelhante para indivíduos com DRT e indivíduos saudáveis.

A canagliflozina foi removida por hemodiálise de forma insignificante.

Doentes com compromisso hepático

Em relação a indivíduos com função hepática normal, as razões da média geométrica para a C_{\max} e AUC_{∞} de canagliflozina foram de 107% e 110%, respetivamente, em indivíduos com classe Child-Pugh A (compromisso hepático ligeiro) e 96% e 111%, respetivamente, em indivíduos com classe Child-Pugh B (compromisso hepático moderado) após administração de uma única dose de 300 mg de canagliflozina.

Estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas.

Idosos (≥ 65 anos de idade)

A idade não teve qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética de canagliflozina, tendo por base uma análise farmacocinética da população (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

População pediátrica

Não foram realizados estudos que caracterizem a farmacocinética da canagliflozina em doentes pediátricos.

Outras populações especiais

Farmacogenética

A UGT1A9 e UGT2B4 são ambas sujeitas a polimorfismo genético. Numa análise agrupada de dados clínicos, foram observados aumentos na AUC da canagliflozina de 26% em transportadores de UGT1A9*1/*3 e de 18% em transportadores de UGT2B4*2/*2, respetivamente. Não se espera que estes aumentos na exposição à canagliflozina sejam clinicamente relevantes. O efeito da homozigotia (UGT1A9*3/*3, frequência $< 0,1\%$) é provavelmente mais marcado, no entanto, não foi estudado.

O sexo, raça/etnia ou índice de massa corporal não tiveram qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética da canagliflozina, tendo por base uma análise farmacocinética da população.

METFORMINA

Absorção

Após uma dose oral de cloridrato de metformina em comprimidos, a C_{\max} é atingida em aproximadamente 2,5 h (t_{\max}). A biodisponibilidade absoluta de 500 mg ou 850 mg de cloridrato de metformina em comprimido é de aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%.

Após administração oral, a absorção da metformina é saturável e incompleta. Presume-se que a farmacocinética da absorção da metformina é não linear.

Com as doses e regimes posológicos recomendados de metformina, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas dentro de 24-48 h, sendo geralmente inferiores a 1 $\mu\text{g/ml}$. Em ensaios clínicos controlados verificou-se que as C_{\max} não excederam 5 $\mu\text{g/ml}$, mesmo nas doses máximas.

Os alimentos reduzem o grau de absorção da metformina atrasando-a ligeiramente. Após a administração de uma dose de 850 mg em comprimido, observou-se um pico da concentração plasmática 40% menor, uma redução de 25% da AUC e um prolongamento de 35 min do tempo até ao pico da concentração plasmática. Desconhece-se a relevância clínica desta diminuição.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável. A metformina distribui-se pelos eritrócitos. O pico sanguíneo é inferior ao pico plasmático, verificando-se aproximadamente ao mesmo tempo. Os eritrócitos representam, muito provavelmente, um compartimento de distribuição secundário. O V_d situa-se entre 63-276 l.

Biotransformação

A metformina é excretada sob forma inalterada na urina. Não foram identificados quaisquer metabolitos no ser humano.

Eliminação

A depuração renal da metformina é > 400 ml/min, indicando que o cloridrato de metformina é eliminado por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a semivida de eliminação terminal aparente é de aproximadamente 6,5 h.

Nos casos em que a função renal se encontra diminuída, a redução da depuração renal é proporcional à da creatinina, pelo que a semivida de eliminação é prolongada, dando origem a um aumento dos níveis plasmáticos de metformina.

População pediátrica

Estudo de dose única: Após doses únicas de 500 mg de cloridrato de metformina, os doentes pediátricos apresentaram um perfil farmacocinético semelhante ao observado nos doentes saudáveis.

Estudo de dose múltipla: Os dados restringem-se a um único estudo. Após doses repetidas de 500 mg, duas vezes por dia, durante 7 dias em doentes pediátricos, o pico da C_{max} e a AUC_{0-t} reduziram em, aproximadamente, 33% e 40%, respetivamente, em comparação com doentes diabéticos que receberam doses repetidas de 500 mg, duas vezes por dia, durante 14 dias. Como a dose é titulada individualmente com base no controlo glicémico, estes dados apresentam uma relevância clínica limitada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Canagliflozina

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

A canagliflozina não demonstrou efeitos na fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos com exposições até 19 vezes a dose máxima recomendada em humanos (DMRH).

Num estudo de desenvolvimento embrio-fetal realizado em ratos foram observados atrasos na ossificação dos ossos metatársicos com exposições sistémicas 73 vezes e 19 vezes superiores às exposições das doses clínicas de 100 mg e 300 mg. Desconhece-se se os atrasos na ossificação podem ser atribuídos aos efeitos da canagliflozina na homeostase do cálcio observados em ratos adultos.

Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, a administração de canagliflozina em ratos fêmea desde o dia 6 de gestação até ao dia 20 de lactação resultou numa diminuição do peso corporal nas crias machos e fêmeas com doses tóxicas maternas > 30 mg/kg/dia (exposição $\geq 5,9$ vezes a exposição humana de canagliflozina na DMRH). A toxicidade materna foi limitada à diminuição do aumento do peso corporal.

Um estudo realizado em ratos jovens aos quais foi administrada canagliflozina desde o dia 1 até ao dia 90 pós-parto não revelou maior sensibilidade comparativamente aos efeitos observados em ratos adultos. Contudo, foi observada dilatação da pelve renal com um *No Observable Effect Level* (NOEL) em exposições 2,4 vezes e 0,6 vezes superiores às exposições das doses clínicas de 100 mg e 300 mg, respetivamente, e não foi completamente reversível no período de recuperação de aproximadamente 1 mês. Os resultados renais persistentes em ratos jovens podem ser provavelmente atribuídos à reduzida capacidade do rim em desenvolvimento para controlar o aumento de volume de urina induzido pela canagliflozina, uma vez que a maturação funcional dos rins dos ratos continua até às 6 semanas de idade.

A canagliflozina não aumentou a incidência de tumores em ratinhos machos e fêmeas num estudo de 2 anos realizado com doses de 10, 30 e 100 mg/kg. A dose mais elevada de 100 mg/kg originou até 14 vezes a dose clínica de 300 mg, tendo por base a exposição da AUC. A canagliflozina aumentou a incidência de tumores nas células testiculares de Leydig em ratos machos com todas as doses testadas (10, 30 e 100 mg/kg); a dose mais baixa de 10 mg/kg é de aproximadamente 1,5 vezes a dose clínica de 300 mg, tendo por base a exposição da AUC. As doses mais elevadas de canagliflozina (100 mg/kg) em ratos machos e fêmeas aumentaram a incidência de feocromocitomas e tumores tubulares renais. Tendo por base a exposição da AUC, o NOEL de 30 mg/kg/dia para o feocromocitoma e para tumores tubulares renais é cerca de 4,5 vezes a exposição à dose clínica diária de 300 mg. Tendo como base os estudos pré-clínicos e clínicos mecanísticos, os tumores das células de Leydig, os tumores tubulares renais e os feocromocitomas são considerados específicos para os ratos. Os tumores tubulares renais e os feocromocitomas em ratos induzidos pela canagliflozina, parecem ser causados pela má absorção de hidratos de carbono como consequência da atividade inibidora da SGLT1 intestinal da canagliflozina no intestino dos ratos; estudos clínicos mecanísticos não demonstraram má absorção de hidratos de carbono nos seres humanos em doses de canagliflozina até 2 vezes a dose clínica máxima recomendada. Os tumores das células de Leydig estão associados a um aumento da hormona luteinizante (LH), o qual é um mecanismo conhecido para a formação de tumores de células de Leydig nos ratos. Num estudo clínico de 12 semanas, a LH não estimulada não aumentou em doentes do sexo masculino tratados com canagliflozina.

Metformina

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e fertilidade.

Avaliação do Risco Ambiental: não se antecipa um impacto ambiental devido à utilização clínica de qualquer uma das substâncias ativas que compõem Vokanamet, a canagliflozina e a metformina.

Canagliflozina/Metformina

Num estudo sobre o desenvolvimento embrio-fetal realizado em ratos, a metformina isoladamente (300 mg/kg/dia) causou ossificação ausente/incompleta, enquanto que a canagliflozina isoladamente (60 mg/kg/dia) não teve efeitos. Quando a canagliflozina/metformina foi administrada a 60/300 mg/kg/dia (níveis de exposição 11 e 13 vezes a exposição clínica para a canagliflozina e metformina, respetivamente, com doses de 300/2000 mg), os efeitos foram mais pronunciados em comparação com metformina isoladamente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Hipromelose
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

Revestimento por película

50 mg/1000 mg:
Macrogol (3350)
Álcool polivinílico
Talco

Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de HDPE com fecho resistente à abertura por crianças, com selagem por indução e exsicante. Os frascos contêm 20 ou 60 comprimidos revestidos por película.

Dimensões das embalagens:

1 x 20 comprimidos revestidos por película

1 x 60 comprimidos revestidos por película

180 (3 x 60) comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de abril de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vokanamet 150 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém canagliflozina hemi-hidratada, equivalente a 150 mg de canagliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

O comprimido é amarelo claro, em forma de cápsula, com 21 mm de comprimento, de libertação imediata e revestido por película, com a gravação “CM” numa face e “418” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vokanamet é indicado em adultos com idade igual ou superior a 18 anos com diabetes mellitus tipo 2, como adjuvante da dieta e exercício, para melhorar o controlo da glicemia:

- nos doentes não controlados de forma adequada com as doses máximas toleradas de metformina isoladamente
- nos doentes em tratamento com a dose máxima tolerada de metformina juntamente com outros medicamentos hipoglicemiantes incluindo insulina, quando estes não proporcionam um adequado controlo da glicemia (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1 para dados disponíveis acerca das diferentes terapêuticas de associação)
- nos doentes já em tratamento com a associação de canagliflozina e metformina em comprimidos separados.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose da terapêutica hipoglicemiante com Vokanamet deve ser individualizada com base no atual regime do doente, eficácia e tolerabilidade, utilizando a dose diária recomendada de canagliflozina 100 mg ou 300 mg e não devendo exceder a dose diária recomendada de metformina, por via oral.

Para doentes não controlados de forma adequada com a dose máxima recomendada de metformina

Para doentes não controlados de forma adequada com metformina, a dose inicial recomendada de Vokanamet deve fornecer uma dose de 50 mg de canagliflozina, duas vezes por dia, juntamente com a dose de metformina já utilizada pelo doente ou que seja mais aproximada da dose terapêutica apropriada. Para os doentes que tolerem uma dose de Vokanamet contendo 50 mg de canagliflozina que necessitem de um controlo glicémico mais apertado, a dose pode ser aumentada para Vokanamet contendo 150 mg de canagliflozina, duas vezes por dia (ver abaixo e secção 4.4).

Para doentes transferidos de um tratamento com canagliflozina e metformina em comprimidos separados

Para os doentes transferidos de um tratamento com canagliflozina e metformina em comprimidos separados, Vokanamet deve ser iniciado com a mesma dose diária total de canagliflozina e metformina que já esteja a ser utilizada ou com a dose que seja mais aproximada da dose terapêutica apropriada.

Deve-se considerar uma titulação da dose de canagliflozina (adicionada à dose ótima de metformina) antes de o doente ser transferido para Vokanamet.

Nos doentes que toleram Vokanamet contendo 50 mg de canagliflozina que necessitam de um controlo glicémico mais apertado, pode ser considerado um aumento da dose para Vokanamet contendo 150 mg de canagliflozina.

Recomenda-se precaução no aumento da dose de Vokanamet contendo 50 mg de canagliflozina para 150 mg de canagliflozina em doentes com idade ≥ 75 anos, doentes com doença cardiovascular conhecida, ou outros doentes para os quais a diurese inicial induzida pela canagliflozina representa um risco (ver secção 4.4). Em doentes com evidência de depleção de volume, recomenda-se que esta condição seja corrigida antes de iniciar o tratamento com Vokanamet (ver secção 4.4).

Quando Vokanamet é utilizado como terapêutica de associação com insulina ou um secretagogo de insulina (ex. sulfonilureia), pode ser considerada uma dose mais baixa de insulina ou do secretagogo de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secções 4.5 e 4.8).

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Uma vez que a metformina é eliminada parcialmente pela via renal e que os doentes idosos apresentam maior probabilidade de ter uma função renal diminuída, Vokanamet deve ser utilizado com precaução à medida que a idade avança. É necessária uma avaliação regular da função renal para ajudar a prevenir a ocorrência de acidose láctica associada à metformina, particularmente nos doentes idosos. O risco de depleção de volume associada à canagliflozina deve ser tido em consideração (ver secções 4.3 e 4.4).

Doentes com compromisso renal

Para doentes com uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de 60 ml/min/1,73 m² a < 90 ml/min/1,73 m² ou uma depuração da creatinina (CrCl) de 60 ml/min a < 90 ml/min não é necessário ajuste de dose.

Vokanamet não deve ser utilizado em doentes com compromisso renal moderado ou grave (TFGe < 60 ml/min/1,73 m² ou CrCl de 60 ml/min) devido à substância ativa metformina (ver secções 4.3, 4.4 and 5.2).

Doentes com compromisso hepático

Vokanamet não é recomendado em doentes com compromisso hepático devido à substância ativa metformina (ver secções 4.3 e 5.2). Não existe experiência clínica com Vokanamet em doentes com compromisso hepático.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Vokanamet em crianças com menos de 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Por via oral

Vokanamet deve ser administrado por via oral, duas vezes por dia, com as refeições de modo a reduzir os efeitos indesejáveis gastrointestinais associados à metformina. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros.

Em caso de omissão de uma dose, esta deve ser tomada assim que o doente se lembrar, exceto se estiver próximo da dose seguinte. Nesse caso, o doente deve ignorar a dose omissa e tomar o medicamento na próxima toma programada.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes listados na secção 6.1;
- Cetoacidose diabética, pré-coma diabético;
- Compromisso renal moderado ou grave (doentes com TFG_e < 60 ml/min/1,73 m² ou CrCl < 60 ml/min) (ver secções 4.2 e 4.4);
- Situações agudas com potencial para alterar a função renal, tais como: desidratação, infeção grave ou choque (ver secção 4.4);
- Doença aguda ou crónica passível de causar hipoxia tecidual, tais como: insuficiência cardíaca ou respiratória, enfarte do miocárdio recente, choque;
- Compromisso hepático, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo (ver secções 4.2 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

Vokanamet não foi estudado em doentes com diabetes tipo 1, pelo que não se recomenda a sua utilização nestes doentes.

Acidose láctica

A acidose láctica é uma complicação metabólica rara, mas grave (elevada mortalidade na ausência de um tratamento imediato), que pode ocorrer devido à acumulação de metformina. Foram notificados casos de acidose láctica em doentes tratados com metformina, principalmente em doentes diabéticos com insuficiência renal significativa. A incidência de acidose láctica pode e deve ser reduzida avaliando também outros fatores de risco associados, nomeadamente diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática e quaisquer situações associadas a hipoxia.

Diagnóstico

Deve-se considerar o risco de acidose láctica no caso de ocorrência de sinais não específicos, tais como espasmos musculares com distúrbios digestivos como dor abdominal e astenia grave.

Estes podem ser seguidos de dispneia acidótica, dor abdominal, hipotermia e coma. Os resultados laboratoriais de diagnóstico consistem na descida do pH sanguíneo, em níveis plasmáticos de lactato acima de 5 mmol/l e no aumento do intervalo aniónico e da razão lactato/piruvato. Em caso de suspeita de acidose metabólica, deve suspender-se o tratamento com o medicamento e o doente deve ser imediatamente hospitalizado (ver secção 4.9). Os médicos devem alertar os doentes para o risco e sintomas de acidose láctica.

Função renal

A metformina é excretada por via renal, e a acumulação da metformina pode despoletar acidose láctica, pelo que a TFG_e ou a depuração da creatinina devem ser determinadas antes do início do tratamento e seguidamente de forma regular:

- pelo menos uma vez por ano em doentes com função renal normal
- pelo menos duas a quatro vezes por ano em doentes com TFG_e (depuração de creatinina) no limite inferior normal e em doentes idosos.

A redução da função renal nos doentes idosos é frequente e assintomática. Recomenda-se especial precaução em situações passíveis de comprometer a função renal, por exemplo, ao iniciar uma terapêutica anti-hipertensora ou diurética ou ao iniciar um tratamento com um fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE).

Administração de meios de contraste iodados

A administração intravascular de meios de contraste iodados em estudos radiológicos pode provocar insuficiência renal. Esta pode induzir a acumulação de metformina, podendo aumentar o risco de acidose láctica. Vokanamet deve ser interrompido antes, ou na altura da realização do teste e reinstituído apenas 48 horas depois e só após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal (ver secção 4.5).

Cirurgia

Uma vez que Vokanamet contém metformina, o tratamento deve ser interrompido 48 horas antes de uma cirurgia eletiva com anestesia geral, raquidiana ou epidural. A terapêutica só deverá ser reinstituída 48 horas depois da cirurgia ou reinício da nutrição oral e só após a função renal ter sido considerada normal.

Utilização em doentes em risco de reações adversas relacionadas com a depleção de volume

Devido ao seu mecanismo de ação, a canagliflozina, ao aumentar a excreção urinária de glicose (EUG) induz uma diurese osmótica, que pode reduzir o volume intravascular e diminuir a pressão sanguínea (ver secção 5.1). Em ensaios clínicos controlados com canagliflozina, os aumentos de reações adversas relacionadas com a depleção de volume (ex.: tonturas posturais, hipotensão ortostática ou hipotensão) foram observados com maior frequência com a dose de 300 mg de canagliflozina e ocorreram mais frequentemente nos primeiros três meses (ver secção 4.8).

Aconselha-se precaução em doentes cuja diminuição da pressão sanguínea induzida pela canagliflozina representa um risco, tais como doentes com doença cardiovascular conhecida, doentes a fazer terapêutica anti-hipertensora com história de hipotensão, doentes a fazer diuréticos ou doentes idosos (≥ 65 anos de idade) (ver secção 4.2 e 4.8).

Devido à depleção de volume, foram observadas diminuições geralmente pequenas, em média, na TFG e nas primeiras 6 semanas após o início do tratamento com canagliflozina. Em doentes suscetíveis a reduções mais elevadas no volume intravascular conforme descrito acima, foram por vezes observadas maiores reduções na TFG ($> 30\%$), que subsequentemente melhoraram, e que raramente requereram interrupção do tratamento com canagliflozina (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser aconselhados a notificar sintomas de depleção de volume. A canagliflozina não é recomendada em doentes a receber diuréticos da ansa (ver secção 4.5) ou com depleção de volume, por exemplo, devido a uma doença aguda (como a doença gastrointestinal).

Em doentes tratados com Vokanamet, no caso de intercorrências que possam levar à depleção de volume (tais como doença gastrointestinal), recomenda-se monitorização cuidadosa do estado do volume (ex. exame físico, medição da pressão sanguínea, análises laboratoriais incluindo testes da função renal), e dos eletrólitos séricos. Pode ser considerada a interrupção temporária do tratamento com Vokanamet em doentes que desenvolvem depleção de volume durante a terapêutica com Vokanamet até esta condição ser corrigida. Em caso de interrupção, deve-se considerar uma monitorização mais frequente da glicemia.

Cetoacidose diabética

Foram notificados casos raros de cetoacidose diabética (CAD), incluindo casos de risco de vida, em ensaios clínicos e em contexto de pós-comercialização, em doentes tratados com inibidores do

SGLT2, incluindo canagliflozina. Em alguns dos casos, a condição apresentada foi atípica, observando-se um aumento apenas moderado dos níveis glicémicos, abaixo de 14 mmol/L (250 mg/dl). Desconhece-se se é mais provável ocorrer CAD com doses mais elevadas de canagliflozina.

O risco de cetoacidose diabética deve ser considerado em caso de sintomas não específicos, tais como náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade em respirar, confusão, fadiga ou sonolência involuntárias. Caso estes sintomas ocorram, os doentes devem ser avaliados para a cetoacidose imediatamente, independentemente do nível de glicose no sangue.

Em doentes em que se suspeite ou diagnostique CAD, o tratamento com canagliflozina deve ser imediatamente descontinuado.

O tratamento deve ser interrompido em doentes hospitalizados para efetuar procedimentos cirúrgicos *major* ou no caso de doenças agudas graves. Em ambos os casos, o tratamento com inibidores do SGLT2 pode ser reiniciado quando a condição do doente ficarestabilizada.

Antes de iniciar canagliflozina devem considerar-se os fatores de predisposição de cetoacidose no histórico do doente.

Dos doentes que podem estar em maior risco de CAD incluem-se os doentes com baixa reserva funcional de células beta (ex.: doentes com diabetes tipo 2 com baixos níveis de péptido C ou diabetes latente autoimune do adulto (LADA) ou doentes com história de pancreatite), doentes com condições que conduzam a restrição de ingestão alimentar ou desidratação grave, doentes com redução súbita dos níveis de insulina, doentes com aumento das necessidades de insulina devido a doença aguda, cirurgia ou abuso de álcool. Os inibidores do SGLT2 devem ser utilizados com precaução nestes doentes.

Não é recomendado reiniciar o tratamento com um inibidor do SGLT2 em doentes com CAD prévia durante o tratamento com um inibidor do SGLT2, a não ser que outro fator precipitante tenha sido identificado e resolvido.

A segurança e a eficácia da canagliflozina em doentes com diabetes tipo 1 não foram estabelecidas e a canagliflozina não deve ser utilizada para o tratamento de doentes com diabetes tipo 1. Dados limitados de ensaios clínicos sugerem que a CAD ocorre com frequência quando os doentes com diabetes tipo 1 são tratados com inibidores do SGLT2.

Hematócrito elevado

Durante o tratamento com canagliflozina foi observado um aumento do hematócrito (ver secção 4.8). Deste modo, justifica-se precaução em doentes já com hematócrito elevado.

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Os doentes idosos podem ter maior risco de depleção de volume, são mais suscetíveis a serem tratados com diuréticos e a apresentarem compromisso da função renal. Em doentes com idade ≥ 75 anos, foi notificada uma maior incidência de reações adversas associadas a depleção de volume (ex. tonturas posturais, hipotensão ortostática, hipotensão) com a terapêutica com canagliflozina. Adicionalmente, nestes doentes foram notificadas maiores reduções na TFGe (ver secções 4.2 e 4.8).

Infeções micóticas genitais

Em ensaios clínicos com canagliflozina, foi notificada candidíase vulvovaginal em mulheres e balanite ou balanopostite em homens, que são consistentes com o mecanismo de inibição do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2) com aumento da EUG (ver secção 4.8). Os doentes do sexo masculino e do sexo feminino com história de infeções micóticas genitais apresentavam maior probabilidade de desenvolverem uma infeção. A balanite ou balanopostite ocorreram principalmente em doentes do sexo masculino não circuncidados. Em casos raros, foi notificada fimose e, por vezes, a circuncisão foi

efetuada. A maioria das infecções micóticas genitais foi tratada com tratamentos antifúngicos tópicos, quer prescritos por um profissional de saúde quer por automedicação, durante o tratamento com Vokanamet.

Insuficiência cardíaca

A experiência na classe III da *New York Heart Association* (NYHA) é limitada, e não existe experiência em ensaios clínicos com canagliflozina na classe IV da NYHA.

Análises laboratoriais da urina

Devido ao seu mecanismo de ação da canagliflozina, os doentes em tratamento com Vokanamet apresentam um resultado positivo no teste de glicose na urina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação farmacológica farmacocinética com Vokanamet. Contudo, tais estudos foram realizados com as substâncias ativas individuais (canagliflozina e metformina). A administração concomitante de canagliflozina (300 mg uma vez por dia) e metformina (2000 mg uma vez por dia) não teve um efeito clínico relevante sobre a farmacocinética quer da canagliflozina, quer da metformina.

CANAGLIFLOZINA

Interações farmacodinâmicas

Diuréticos

A canagliflozina pode aumentar o efeito dos diuréticos e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão (ver secção 4.4).

A canagliflozina não é recomendada em doentes a receber diuréticos da ansa.

Insulina e secretagogos de insulina

A insulina e os secretagogos de insulina, tais como as sulfonilureias, podem causar hipoglicemia. Deste modo, pode ser necessária uma dose mais baixa de insulina ou de secretagogo de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia quando utilizada em associação com Vokanamet (ver secções 4.2 e 4.8).

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos na canagliflozina

O metabolismo da canagliflozina é principalmente efetuado via conjugação com glucuronido mediada pela enzima UDP glucuronil transferase 1A9 (UGT1A9) e 2B4 (UGT2B4). A canagliflozina é transportada pela glicoproteína-P (gp-P) e pela proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP).

Os indutores enzimáticos (tais como a erva de São João [*Hypericum perforatum*], rifampicina, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, ritonavir, efavirenz) podem dar origem a uma diminuição da exposição da canagliflozina. Após a administração concomitante de canagliflozina com rifampicina (um indutor de vários transportadores ativos e enzimas metabolizadoras de fármacos), foram observadas reduções de 51% e 28% na exposição sistémica (área sob a curva, AUC) e na concentração máxima (C_{max}) de canagliflozina. Estas diminuições na exposição à canagliflozina podem diminuir a eficácia.

Se um indutor combinado destas enzimas UGTs e de proteínas de transporte for administrado concomitantemente com canagliflozina, é apropriado efetuar a monitorização do controlo da glicemia para avaliar a resposta à canagliflozina. Se um indutor destas enzimas UGT for administrado concomitantemente com canagliflozina, deve-se considerar o aumento da dose para Vokanamet

contendo 150 mg, duas vezes por dia, em doentes que toleram 50 mg de canagliflozina duas vezes por dia, que necessitam de um controlo adicional da glicemia (ver secção 4.2 e 4.4).

A colestiramina pode reduzir potencialmente a exposição à canagliflozina. A dose de canagliflozina deve ser administrada pelo menos 1 hora antes ou 4-6 horas após a administração de sequestradores de ácidos biliares de forma a minimizar uma possível interferência com a absorção.

Os estudos de interação sugerem que a farmacocinética da canagliflozina não é alterada pela metformina, hidroclorotiazida, contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel), ciclosporina, e/ou probenecida.

Efeitos da canagliflozina noutros medicamentos

Digoxina

A combinação de 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, durante 7 dias com uma dose única de 0,5 mg de digoxina, seguida de 0,25 mg diariamente durante 6 dias, resultou num aumento de 20% na AUC e num aumento de 36% na C_{max} da digoxina, provavelmente devido à inibição da gp-P. A inibição da gp-P por parte da canagliflozina foi observada *in vitro*. Os doentes que estão a tomar digoxina ou outros glicosídeos cardíacos (ex.: digitoxina) devem ser monitorizados de forma apropriada.

Dabigatran

O efeito da administração concomitante de canagliflozina (um inibidor fraco da gp-P) e dabigatran etexilato (um substrato da gp-P) não foi estudado. As concentrações de dabigatran podem aumentar com a presença de canagliflozina, pelo que se deve monitorizar (investigar sinais de hemorragia ou anemia) quando dabigatran é combinado com canagliflozina.

Sinvastatina

A combinação de 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, durante 6 dias com uma dose única de 40 mg de sinvastatina (substrato do CYP3A4) resultou num aumento de 12% na AUC e de 9% na C_{max} da sinvastatina e num aumento de 18% na AUC e de 26% na C_{max} do ácido da sinvastatina. Os aumentos na exposição da sinvastatina e do ácido da não são considerados clinicamente relevantes.

Não pode ser excluída a inibição da BCRP pela canagliflozina a nível intestinal e, deste modo, pode ocorrer um aumento da exposição de medicamentos transportados pela BCRP, como por exemplo, certas estatinas como a rosuvastatina e alguns medicamentos anticancerígenos.

Em estudos de interação, a canagliflozina no estado estacionário não teve um efeito clinicamente relevante na farmacocinética da metformina, contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrol), glibenclamida, paracetamol, hidroclorotiazida ou varfarina.

Interferência fármaco/teste de laboratório

Teste 1,5-AG

Os aumentos da excreção urinária de glicose com canagliflozina pode, erradamente, diminuir os níveis de 1,5-anidroglicitol (1,5-AG) e fazer com que as determinações de 1,5-AG não sejam confiáveis para a avaliação do controlo glicémico. Deste modo, os testes de 1,5-AG não devem ser utilizados para avaliar o controlo glicémico em doentes a tomar Vokanamet. Para mais detalhes, é aconselhável entrar em contacto com o fabricante específico do teste 1,5-AG.

METFORMINA

Associações não recomendadas

Álcool

Existe um risco aumentado de acidose láctica na intoxicação alcoólica aguda (em particular nas situações de jejum, desnutrição ou compromisso hepático) devido à metformina, substância ativa de

Vokanamet (ver secção 4.4). O consumo de álcool e de medicamentos que contenham álcool deve ser evitado.

Agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados em estudos radiológicos pode causar insuficiência renal, resultando na acumulação de metformina e risco de acidose láctica. Consequentemente, tem que se interromper o tratamento com Vokanamet antes, ou na altura da realização do teste e reinstituí-lo apenas 48 horas depois e só após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal (ver secção 4.4).

Medicamentos catiónicos

Os medicamentos catiónicos que são eliminados por secreção tubular renal (ex.: cimetidina) podem interagir com a metformina competindo pelos sistemas de transporte tubulares renais comuns. Um estudo realizado em sete voluntários saudáveis demonstrou que a cimetidina, administrada a 400 mg duas vezes por dia, aumentou em cerca de 50% a AUC à metformina e em 81% a $C_{máx}$. Assim, quando são administrados concomitantemente medicamentos catiónicos que são eliminados por secreção renal tubular, deve ser considerada uma monitorização cuidadosa do controlo glicémico, o ajuste da dose dentro da posologia recomendada e a introdução de alterações no tratamento antidiabético (ver secção 4.4 e 5.1).

Associações que requerem precauções de utilização

Os glucocorticoides (administrados pelas vias sistémica e local), agonistas beta-2 e os diuréticos possuem uma atividade hiperglicémica intrínseca. O doente deve ser informado e submetido a uma monitorização mais frequente dos níveis de glicemia, especialmente no início do tratamento com esses medicamentos. Se necessário, deve ajustar-se a dose do medicamento anti-hiperglicémico durante a terapêutica com o outro medicamento e após a sua interrupção.

Devido ao seu potencial para diminuir a função renal, os diuréticos (especialmente os diuréticos da ansa) podem aumentar o risco de acidose láctica associada a metformina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de canagliflozina isoladamente ou de Vokanamet em mulheres grávidas. Os estudos em animais com canagliflozina revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O número limitado de dados sobre a utilização de metformina em mulheres grávidas não revela um aumento do risco de malformações congénitas. Os estudos em animais realizados com metformina não indicam efeitos nocivos sobre a gravidez, desenvolvimento embrionário ou fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Vokanamet não deve ser utilizada durante a gravidez. Quando a gravidez é detetada, o tratamento com canagliflozina deve ser interrompido.

Amamentação

Não foram realizados estudos em animais lactantes com a associação de substâncias ativas de Vokanamet. Desconhece-se se a canagliflozina e/ou os seus metabolitos são excretados no leite materno humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais revelaram excreção de canagliflozina/metabolitos no leite, bem como efeitos mediados farmacologicamente na descendência em amamentação e ratos jovens expostos à canagliflozina (ver secção 5.3). A metformina é excretada no leite materno humano em pequenas quantidades. O risco para o recém-nascido/lactente não pode ser excluído. Vokanamet não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não foram efetuados estudos sobre os efeitos de Vokanamet na fertilidade do ser humano. Nos estudos em animais com canagliflozina e metformina, não foram observados efeitos na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vokanamet sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando Vokanamet é utilizado como terapêutica de associação com insulina ou com um secretagogo de insulina, e para o risco elevado de reações adversas relacionadas com a depleção do volume, tais como tonturas posturais (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

CANAGLIFLOZINA

Resumo do perfil de segurança

A segurança de canagliflozina foi avaliada em 10.285 doentes com diabetes tipo 2, incluindo 5.151 doentes tratados com canagliflozina em associação com metformina. Adicionalmente, um estudo de fase 2, controlado com placebo, em dupla ocultação, com duração de 18 semanas, com uma administração duas vezes por dia (50 mg ou 150 mg de canagliflozina como terapêutica de associação com 500 mg de metformina) foi realizado em 279 doentes, nos quais 186 doentes foram tratados com canagliflozina como terapêutica de associação com metformina.

A principal avaliação da segurança e tolerabilidade foi realizada numa análise agrupada ($n = 2.313$) de quatro ensaios clínicos controlados com placebo, com duração de 26 semanas (monoterapia e terapêutica de associação com metformina, metformina e uma sulfonilureia, e metformina e pioglitazona). As reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram a hipoglicemia em combinação com insulina ou uma sulfonilureia, candidíase vulvovaginal, infeção do trato urinário e poliúria ou polaquiúria (i.e. frequência urinária). As reações adversas que conduziram à descontinuação de $\geq 0,5\%$ de todos os doentes tratados com canagliflozina nestes estudos foram a candidíase vulvovaginal (0,7% dos doentes do sexo feminino) e balanite ou balanopostite (0,5% dos doentes do sexo masculino). Foram realizadas análises adicionais de segurança (incluindo dados de longa duração) a partir de dados de todo o programa da canagliflozina (estudos controlados com placebo e por controlo ativo) para avaliar as reações adversas notificadas, de forma a identificar reações adversas (ver tabela 1) (ver secções 4.2 e 4.4).

Tabela de reações adversas

As reações adversas da tabela 1 são baseadas na análise agrupada dos quatro estudos controlados com placebo com duração de 26 semanas ($n = 2.313$) acima descritos. São também incluídas nesta tabela as reações adversas notificadas na utilização pós-comercialização mundial de canagliflozina. As reações adversas listadas abaixo são classificadas de acordo com a frequência e classe de sistema de órgãos (SOC). As categorias de frequência são definidas de acordo com a convenção que se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Tabela das reações adversas (MedDRA) de estudos controlados com placebo^a e da experiência pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos Frequência	Reação adversa
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Muito frequente	Hipoglicemia em combinação com insulina ou sulfonilureia

Pouco frequente	Desidratação*
Raros	Cetoacidose diabética**
Doenças do sistema nervoso	
Pouco frequente	Tonturas posturais*, Síncope*
Vasculopatias	
Pouco frequente	Hipotensão*, Hipotensão Ortostática*
Doenças gastrointestinais	
Frequente	Obstipação, Sede ^b , Náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequente	Erupção cutânea ^c , Urticária
Desconhecido	Angioedema ^d
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequente	Fratura óssea ^e
Doenças renais e urinárias	
Frequente	Poliúria ou Polaquiúria ^f , Infecção do trato urinário(foram notificadas pielonefrite e urosepsis na pós-comercialização)
Pouco frequente	Insuficiência renal (principalmente no contexto de depleção de volume)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Muito frequente	Candidíase vulvovaginal**· ^g
Frequente	Balanite ou balanopostite**· ^h
Exames complementares de diagnóstico	
Frequente	Dislipidemia ⁱ , Aumento do hematócrito**· ^j
Pouco frequente	Aumento da creatinina no sangue**· ^k , Aumento da ureia no sangue**· ^l , Aumento de potássio no sangue**· ^m , Aumento de fosfato no sangue ⁿ

* Relacionado com a depleção de volume; ver secção 4.4.

** Ver secção 4.4.

^a Os perfis de dados de segurança provenientes dos estudos *pivot* (incluindo estudos com doentes com compromisso renal moderado; doentes idosos ≥ 55 anos de idade a ≤ 80 anos de idade]; doentes com um risco CV aumentado) foram, de um modo geral, consistentes com as reações adversas identificadas nesta tabela.

^b Sede inclui os termos sede, xerostomia e polidipsia.

^c A erupção cutânea inclui os termos erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea pustular e erupção cutânea vesicular.

^d Com base na experiência pós-comercialização com canagliflozina.

^e A fratura óssea foi notificada em 0,7% e 0,6% para canagliflozina 100 mg e 300 mg respetivamente, comparado com 0,3% para o placebo. Para mais informações ver abaixo a secção fratura dos ossos.

^f A poliúria ou polaquiúria inclui os termos poliúria, polaquiúria, urgência miccional, noctúria e aumento do volume urinário.

^g A candidíase vulvovaginal inclui os termos candidíase vulvovaginal, infeção micótica vulvovaginal, vulvovaginite, infeção vaginal, vulvite e infeção fúngica genital.

^h A balanite ou balanopostite inclui os termos balanite, balanopostite, balanite por candida e infeção fúngica genital.

ⁱ O aumento percentual médio desde a avaliação inicial para canagliflozina 100 mg e 300 mg *versus* placebo foi respetivamente, 3,4% e 5,2% *versus* 0,9% colesterol total; 9,4% e 10,3% *versus* 4,0% colesterol HDL; 5,7% e 9,3% *versus* 1,3% colesterol LDL; 2,2% e 4,4% *versus* 0,7% colesterol não-HDL; 2,4% e 0,0% *versus* 7,6% triglicérides.

^j As alterações médiasno hematócrito desde a avaliação inicial foram de 2,4% e 2,5% para canagliflozina 100 mg e 300 mg respetivamente, comparado com 0,0% para o placebo.

^k As alterações percentuais médias da creatinina desde a avaliação inicial foram de 2,8% e 4,0% para canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 1,5 % para o placebo.

^l As alterações percentuais médias de azoto ureico sérico desde a avaliação inicial foram de 17,1% e 18,0% para canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 2,7% para o placebo.

^m As alterações percentuais médias de potássio no sangue desde a avaliação inicial foram de 0,5% e 1,0% para

canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 0,6% para o placebo.

ⁿ As alterações percentuais médias de fosfato sérico desde a avaliação inicial foram de 3,6 % e 5,1 % para canagliflozina 100 mg e 300 mg, comparado com 1,5 % para o placebo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas relacionadas com a depleção de volume

Na análise agrupada dos quatro estudos controlados com placebo, com duração de 26 semanas, a incidência de todas as reações adversas relacionadas com a depleção de volume (ex. tonturas posturais, hipotensão ortostática, hipotensão, desidratação e síncope) foi de 1,2% para 100 mg de canagliflozina, 1,3% para 300 mg de canagliflozina e 1,1% para o placebo. A incidência com o tratamento com canagliflozina nos dois estudos com controlos ativos foi similar à dos comparadores.

No estudo cardiovascular dedicado, no qual os doentes eram, de um modo geral, mais velhos com uma maior taxa de complicações devido à diabetes, as incidências de reações adversas relacionadas com a depleção de volume foram de 2,8% com 100 mg de canagliflozina, 4,6% com 300 mg de canagliflozina e 1,9% com placebo.

Para avaliar os fatores de risco para estas reações adversas, foi realizada uma análise agrupada mais alargada (N = 9.439) de doentes de oito estudos controlados, de fase 3, que incluíram ambas as doses de canagliflozina. Nesta análise agrupada, os doentes com diuréticos da ansa, doentes com uma TFGe basal de 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², e doentes com idade ≥ 75 anos apresentaram, de um modo geral, maior incidência destas reações adversas. Para os doentes com diuréticos da ansa, as incidências foram de 3,2% com 100 mg de canagliflozina e 8,8% com 300 mg de canagliflozina em comparação com 4,7% no grupo de controlo. Para doentes com uma TFGe basal de 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², as incidências foram de 4,8% com 100 mg de canagliflozina e 8,1% com 300 mg de canagliflozina em comparação com 2,6% no grupo de controlo. Em doentes com idade ≥ 75 anos, as incidências foram de 4,9% com 100 mg de canagliflozina e 8,7% com 300 mg de canagliflozina em comparação com 2,6% no grupo de controlo (ver secções 4.2 e 4.4).

No estudo cardiovascular dedicado e na análise agrupada alargada, as descontinuações devido a reações adversas relacionadas com a depleção de volume e reações adversas graves relacionadas com a depleção de volume não aumentaram com canagliflozina.

Hipoglicemia em terapêutica de associação com insulina ou secretagogos de insulina

A frequência de hipoglicemia foi baixa (aproximadamente de 4%) entre os grupos de tratamento, incluindo o placebo, quando utilizada em monoterapia ou em terapêutica de associação com a metformina. Quando a canagliflozina foi associada à terapêutica com insulina, observou-se hipoglicemia em 49,3%, 48,2% e 36,8% dos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia, 300 mg de canagliflozina uma vez por dia e placebo, respetivamente, tendo ocorrido hipoglicemia grave em 1,8%, 2,7% e 2,5% dos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia, 300 mg de canagliflozina por dia e placebo, respetivamente. Quando canagliflozina foi associada à terapêutica com sulfonilureia, observou-se hipoglicemia em 4,1%, 12,5% e 5,8% dos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia, 300 mg de canagliflozina uma vez por dia e placebo, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.5).

Infeções micóticas genitais

A candidíase vulvovaginal (incluindo a vulvovaginite e infeção vulvovaginal micótica) foi notificada em 10,4% e 11,4% dos doentes do sexo feminino tratados com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia e 300 mg de canagliflozina uma vez por dia, respetivamente, em comparação com 3,2% nos doentes do sexo feminino tratados com placebo. A maioria das notificações de candidíase vulvovaginal ocorreu durante os primeiros quatro meses de tratamento com canagliflozina. Entre os doentes do sexo feminino a tomar canagliflozina, 2,3% sofreram mais do que uma infeção. De um modo geral, 0,7% de todos os doentes do sexo feminino descontinuaram o tratamento com canagliflozina devido a candidíase vulvovaginal (ver secção 4.4).

A balanite ou balanopostite por *Candida* foi notificada em 4,2% e 3,7% dos doentes do sexo masculino tratados com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia e 300 mg de canagliflozina uma vez por dia, respetivamente, em comparação com 0,6% nos doentes do sexo masculino tratados com placebo. Entre os doentes do sexo masculino a tomar canagliflozina, 0,9% sofreram mais do que uma infeção. De um modo geral, 0,5% dos doentes do sexo masculino descontinuaram o tratamento com canagliflozina devido a balanite ou balanopostite por *Candida*. Em casos raros, foi notificada fimose e, por vezes, foi realizada a circuncisão (ver secção 4.4).

Infeções do trato urinário

As infeções do trato urinário foram notificadas mais frequentemente com 100 mg e 300 mg de canagliflozina (5,9% *versus* 4,3%, respetivamente) em comparação com 4,0% com placebo. A maioria das infeções foi ligeira a moderada, sem aumento na ocorrência de reações adversas graves. Os indivíduos responderam aos tratamentos de referência continuando o tratamento com canagliflozina.

Fratura óssea

Num estudo cardiovascular com 4.327 doentes com alto risco de doença cardiovascular, as taxas de incidência de fratura nos ossos foi de 1.6, 1.6 e 1.1 anos por 100 doentes expostos a canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg e placebo, respetivamente, com uma tendência de ocorrência inicial de fraturas nas primeiras 26 semanas de terapêutica. Em outros estudos de diabetes tipo 2 com canagliflozina, que envolveram uma população de aproximadamente 5.800 doentes, não foi observada uma diferença no risco de fratura relativamente ao controlo. Após 104 semanas de tratamento, a canagliflozina não afetou, de forma adversa, a densidade mineral do osso.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Numa análise agrupada de oito estudos controlados com placebo e com controlo ativo, o perfil de segurança nos doentes idosos foi geralmente consistente com o de doentes mais novos. Os doentes com idade ≥ 75 anos apresentaram uma incidência superior de reações adversas relacionadas com a depleção do volume (tais como tonturas posturais, hipotensão ortostática, hipotensão) com incidências de 4,9%, 8,7% e 2,6% no grupo de 100 mg de canagliflozina uma vez por dia, 300 mg de canagliflozina uma vez por dia e no grupo de controlo, respetivamente. Foram notificadas reduções na TFGe (-3,6% e -5,2%) com 100 mg de canagliflozina e 300 mg de canagliflozina, respetivamente, em comparação com o grupo de controlo (-3,0%) (ver secções 4.2 e 4.4).

Metformina

A tabela 2 apresenta as reações adversas por CSO e frequência notificadas em doentes que receberam metformina em monoterapia e que não foram observados em doentes a receber canagliflozina. As categorias de frequência são baseadas na informação disponível no Resumo das Características do Medicamento metformina.

Tabela 2: Frequência das reações adversas com metformina identificadas a partir de ensaios clínicos e de dados de pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa
Frequência	
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Muito raros	Acidose láctica, Deficiência em vitamina B ₁₂ ^a
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Frequentes	Alterações do paladar
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Muito frequentes	Sintomas gastrointestinais ^b
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Muito raros	Eritema, Prurido, Urticária
<i>Afeções hepatobiliares</i>	
Muito raros	Alteração dos resultados do teste da função hepática, hepatite

-
- ^a O tratamento prolongado com metformina foi associado a uma diminuição da absorção da vitamina B₁₂, que pode muito raramente resultar numa deficiência clinicamente significativa de vitamina B₁₂ (ex. anemia megaloblástica).
- ^b Os sintomas gastrointestinais, tais como: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite, ocorrem mais frequentemente durante o início da terapêutica e desaparecem espontaneamente na maioria dos casos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Canagliflozina

Doses únicas de até 1.600 mg de canagliflozina em indivíduos saudáveis e 300 mg de canagliflozina, duas vezes ao dia, durante 12 semanas em doentes com diabetes tipo 2 foram geralmente bem toleradas.

Metformina

A hipoglicémia não foi observada com doses de cloridrato de metformina até 85 g. Contudo, ocorreu acidose láctica em determinadas circunstâncias. Uma sobredosagem elevada de metformina ou riscos concomitantes podem causar acidose láctica. A acidose láctica é considerada uma emergência médica e deve ser tratada em meio hospitalar. A hemodiálise é o método mais eficaz para remover o lactato e a metformina.

Tratamento

Em caso de sobredosagem com Vokanamet, é razoável utilizar as medidas de suporte habituais, por ex. remoção do material não absorvido do trato gastrointestinal, monitorização clínica e aplicação de medidas clínicas, conforme adequado para o estado clínico do doente. A hemodiálise é o método mais eficaz para remover o lactato e a metformina. A canagliflozina foi removida de forma insignificante durante uma sessão de 4 horas de hemodiálise. Não é expectável que a canagliflozina seja removida por hemodiálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos usados na diabetes, associações de fármacos hipoglicemiantes orais. Código ATC: A10BD16.

Mecanismo de ação

Vokanamet combina dois medicamentos hipoglicemiantes orais com mecanismos de ação diferentes e complementares, tendo em vista a melhoria do controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 2: a canagliflozina, um inibidor do transportador SGLT2 e o cloridrato de metformina, um membro da classe das bioguanidas.

CANAGLIFLOZINA

O transportador SGLT2, expresso nos túbulos renais proximais, é responsável pela maioria da reabsorção da glicose filtrada a partir do lúmen tubular. Os doentes com diabetes têm demonstrado ter uma reabsorção renal de glicose elevada, o que pode contribuir para as concentrações sanguíneas de

glicose persistentemente elevadas. A canagliflozina é um inibidor oral ativo do SGLT2. Ao inibir o SGLT2, a canagliflozina reduz a reabsorção da glicose filtrada e diminui o limiar renal de glicose (LR_G), aumentando, desta forma, a EUG e diminuindo as concentrações elevadas de glicose plasmática através deste mecanismo independente da insulina em doentes com diabetes tipo 2. A EUG aumentada com a inibição do SGLT2 também se traduz numa diurese osmótica, com o efeito diurético a originar uma redução na tensão arterial sistólica; o aumento da EUG resulta numa perda de calorías e assim numa redução do peso corporal, tal como foi demonstrado em estudos com doentes com diabetes tipo 2.

A ação da canagliflozina para aumentar a EUG reduzindo diretamente a glicose plasmática é independente da insulina. Foi observada uma melhoria no modelo de avaliação da hemostase para a função das células beta (células beta HOMA) e uma melhoria na resposta de secreção de insulina por células-beta em resposta a uma refeição mista, em ensaios clínicos com canagliflozina.

Em estudos de fase 3, a administração pré-prandial de 300 mg de canagliflozina proporcionou uma maior redução na excursão pós-prandial da glicose do que a dose de 100 mg. Este efeito com a dose de 300 mg de canagliflozina pode, em parte, ser devido à inibição local do SGLT1 intestinal (um importante transportador intestinal de glicose) relacionada com concentrações elevadas transitórias de canagliflozina no lúmen intestinal antes da absorção do medicamento (a canagliflozina é um inibidor de baixa potência do transportador SGLT1). Estudos demonstraram que não existe má absorção de glicose com canagliflozina.

METFORMINA

A metformina é uma biguanida com efeitos anti-hiperglicemiantes que reduz a glicose plasmática basal e pós-prandial. Não estimula a secreção da insulina, pelo que não induz hipoglicemia.

A metformina pode atuar através de três mecanismos:

- por redução da produção de glicose hepática inibindo a gluconeogénese e a glicogenólise;
- no músculo, aumentando modestamente a sensibilidade à insulina, melhorando a captação e utilização de glicose periférica;
- e retardando a absorção intestinal da glicose.

A metformina estimula a síntese do glicogénio intracelular atuando sobre a glicogénio sintase. A metformina aumenta a capacidade de transporte dos transportadores de membrana da glicose GLUT-1 e GLUT-4.

No ser humano, independentemente da sua ação sobre a glicemia, a metformina exerce efeitos favoráveis no metabolismo dos lípidos. Este facto foi demonstrado com doses terapêuticas em estudos clínicos controlados, realizados a médio ou a longo prazo: a metformina reduz os níveis de colesterol total, C-LDL e triglicéridos.

Efeitos farmacodinâmicos da canagliflozina

Foram observadas reduções dependentes da dose no LR_G e aumentos da EUG após doses orais únicas e múltiplas de canagliflozina em doentes com diabetes tipo 2. A partir de um valor inicial de LR_G de, aproximadamente, 13 mmol/l, foi observada uma supressão máxima do LR_G médio a 24 horas com uma dose diária de 300 mg para, aproximadamente, 4 mmol/l a 5 mmol/l em doentes com diabetes tipo 2 em estudos de Fase 1, sugerindo um risco reduzido de hipoglicemia induzida pelo tratamento. As reduções no LR_G conduziram a um aumento na EUG em indivíduos com diabetes tipo 2 tratados quer com 100 mg quer com 300 mg de canagliflozina, situando-se num intervalo entre 77 g/dia e 119 g/por dia em todos os estudos de fase 1; a EUG observada traduz-se numa perda de 308 kcal/dia e 476 kcal/por dia. As reduções no LR_G e os aumentos na EUG foram mantidos durante um período de tratamento de 26 semanas em doentes com diabetes tipo 2. Foram observados aumentos moderados (geralmente < 400 ml a 500 ml) no volume diário de urina que atenuaram ao longo de vários dias de tratamento. A excreção de ácido úrico urinário aumentou de forma transitória devido à canagliflozina (aumentou em 19% comparativamente com o nível basal no dia 1 e depois atenuou para 6% no dia 2 e

1% no dia 13). Isto foi acompanhado por uma redução sustentada na concentração de ácido úrico sérico de aproximadamente 20%.

Eficácia e segurança clínicas

A administração concomitante de canagliflozina e metformina foi estudada em doentes com diabetes tipo 2 não controlados de forma adequada com metformina isoladamente ou em associação com outros medicamentos hipoglicemiantes.

Não foram realizados estudos clínicos de eficácia com Vokanamet. Todavia, foi demonstrada a bioequivalência de Vokanamet com a canagliflozina e metformina tomadas concomitantemente em comprimidos separados.

CANAGLIFLOZINA

Um total de 10.285 doentes com diabetes tipo 2 participaram em nove estudos de eficácia e segurança, controlados e em dupla ocultação, realizados para avaliar os efeitos de canagliflozina no controlo da glicemia, incluindo 5.151 doentes tratados com canagliflozina em associação com metformina. A distribuição racial dos doentes foi 72% de caucasianos, 16% de asiáticos, 4% de negros e 8% de outros grupos. 16% dos doentes eram hispânicos. Aproximadamente 58% dos doentes eram do sexo masculino. Os doentes tinham uma idade média global de 59,6 anos (desde os 21 anos até aos 96 anos), com 3.082 doentes com idade ≥ 65 anos e 510 doentes com idade ≥ 75 anos. 58% dos doentes tinham um índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m².

Estudos controlados com placebo

A canagliflozina foi estudada em terapêutica dupla com metformina, terapêutica dupla com sulfonilureia, terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia, terapêutica tripla com metformina e pioglitazona, como terapêutica de associação com insulina e em monoterapia (tabela 3). De um modo geral, a canagliflozina produziu resultados clínicos e estatisticamente significativos ($p < 0,001$) no controlo da glicemia, incluindo na hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), na percentagem de doentes a atingirem HbA_{1c} $< 7\%$, na alteração dos valores basais de glicose plasmática em jejum (GPI) e na glicose pós-prandial às 2 horas (GPP) em comparação com o placebo. Adicionalmente, foram observadas reduções no peso corporal e na tensão arterial sistólica em comparação com o placebo.

Tabela 3: Resultados de eficácia de estudos clínicos controlados com placebo^a

	Terapêutica dupla com metformina (26 semanas)		Placebo + metformina (N = 183)
	Canagliflozina + metformina 100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	7,94	7,95	7,96
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,79	-0,94	-0,17
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	88,7	85,4	86,7
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-3,7	-4,2	-1,2
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c

Terapêutica tripla com metformina e sulfonilureia (26 semanas)			
	Canagliflozina + metformina e sulfonilureia		Placebo + metformina e sulfonilureia (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,13	8,13	8,12
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,85	-1,06	-0,13
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	93,5	93,5	90,8
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,1	-2,6	-0,7
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Terapêutica em associação com insulina^d (18 semanas)			
	Canagliflozina + insulina		Placebo + insulina (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,33	8,27	8,20
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,63	-0,72	0,01
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	96,9	96,7	97,7
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-1,8	-2,3	0,1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 97,5%)	-1,9 ^b (-2,2; 1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a População de intenção-de-tratar utilizando a última observação em estudo antes da terapêutica glicémica de resgate.

^b p < 0,001 em comparação com placebo.

^c Não aplicável.

^d Canagliflozina como terapêutica de associação com insulina (com ou sem outros medicamentos hipoglicemiantes).

Além dos estudos acima apresentados, os resultados de eficácia na glicemia observados no subestudo da terapêutica dupla de 18 semanas com sulfonilureia e da terapêutica tripla de 26 semanas com metformina e pioglitazona foram geralmente comparáveis com os observados noutros estudos.

Um estudo dedicado demonstrou que a administração concomitante de 50 mg e 150 mg de canagliflozina, administrados duas vezes por dia, como terapêutica dupla com metformina produziu resultados clínicos e estatisticamente significativos relativamente ao placebo no controlo da glicemia, incluindo na HbA_{1c}, na percentagem de doentes a atingir HbA_{1c} < 7 %, na alteração dos valores basais de GPJ, e nas reduções no peso corporal conforme demonstrado na tabela 4.

Tabela 4: Resultados de eficácia de estudos clínicos controlados com placebo de canagliflozina administrada duas vezes por dia^a

	Canagliflozina		Placebo (N = 93)
	50 mg duas vezes por dia (N = 93)	150 mg duas vezes por dia (N = 93)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	7,63	7,53	7,66

Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,45	-0,61	-0,01
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	90,59	90,44	90,37
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,8	-3,2	-0,6
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a População de intenção-de-tratar utilizando a última observação em estudo.

^b p < 0,001 em comparação com placebo.

^c Não aplicável.

^d p = 0.013 em comparação com placebo.

Estudos com controlo ativo

A canagliflozina foi comparada com a glimepirida em terapêutica dupla com metformina e comparada com a sitagliptina em terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia (tabela 5). A dose de 100 mg de canagliflozina, uma vez por dia, em terapêutica dupla com metformina produziu reduções semelhantes na HbA_{1c} relativamente ao nível basal, e a dose de 300 mg produziu reduções superiores (p < 0,05) na HbA_{1c} em comparação com a glimepirida, demonstrando, desta forma, a não inferioridade. Uma menor proporção de doentes em tratamento com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia (5,6%) e 300 mg de canagliflozina uma vez por dia (4,9%) sofreram pelo menos um episódio/acontecimento de hipoglicemia durante as 52 semanas de tratamento em comparação com o grupo que recebeu glimepirida (34,2%). Num estudo que comparou 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, com 100 mg de sitagliptina em terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia, a canagliflozina demonstrou ser não inferior (p < 0,05) e uma redução superior (p < 0,05) da HbA_{1c} relativamente à sitagliptina. A incidência de episódios/eventos de hipoglicemia com 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, e 100 mg de sitagliptina foi de 40,7% e 43,2%, respetivamente. Foram também observadas melhorias significativas no peso corporal e reduções da tensão arterial sistólica em comparação com a glimepirida e a sitagliptina.

Tabela 5: Resultados de eficácia de estudos clínicos com controlo ativo^a

Em comparação com glimepirida na forma de terapêutica dupla com metformina (52 semanas)			
	Canagliflozina + metformina		Glimepirida (titulada) + metformina (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	7,78	7,79	7,83
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,82	-0,93	-0,81
Diferença em relação a glimepirida (média ajustada) (IC 95%)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	86,8	86,6	86,6
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-4,2	-4,7	1,0
Diferença em relação a glimepirida (média ajustada) (IC 95%)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c

Em comparação com sitagliptina na forma de terapêutica tripla com metformina e sulfonilureia (52 semanas)		
	300 mg de Canagliflozina + metformina e sulfonilureia (N = 377)	100 mg de Sitagliptina + metformina e sulfonilureia (N = 378)
HbA_{1c} (%)		
Valores basais (média)	8,12	8,13
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-1,03	-0,66
Diferença em relação a sitagliptina (média ajustada) (IC 95%)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Peso corporal		
Valores basais (média) em kg	87,6	89,6
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,5	0,3
Diferença em relação a sitagliptina (média ajustada) (IC 95%)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c

^a População de intenção-de-tratar utilizando a última observação em estudo antes da terapêutica glicémica de resgate.

^b p < 0,05

^c Não aplicável.

^d p < 0,001.

Populações especiais

Em dois estudos realizados em populações especiais (doentes idosos e doentes com ou em risco elevado de doença cardiovascular), a canagliflozina foi adicionada ao tratamento estável atualmente realizado pelo doente para a diabetes (dieta, monoterapia ou terapêutica de associação).

Doentes idosos

Um total de 714 doentes com idade ≥ 55 anos a ≤ 80 anos (227 doentes com 65 anos a < 75 anos e 46 doentes com 75 anos a ≤ 80 anos) com controlo inadequado da glicemia a receber tratamento para a diabetes (medicamentos hipoglicemiantes e/ou dieta e exercício) participaram num estudo controlado com placebo, em dupla-ocultação, com duração de 26 semanas. Foram observadas alterações estatisticamente significativas (p < 0,001) dos valores basais de HbA_{1c} em comparação com o placebo de -0,57% e -0,70% para as doses de 100 mg, uma vez por dia, e 300 mg, uma vez por dia, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.8).

Glicemia em jejum

Em quatro estudos controlados com placebo, o tratamento com canagliflozina na forma de monoterapia ou terapêutica de associação com um ou dois hipoglicemiantes orais resultou em alterações médias na GPI, em relação ao nível basal, de -1,2 mmol/l a -1,9 mmol/l para 100 mg de canagliflozina, uma vez por dia, e -1,9 mmol/l a -2,4 mmol/l para 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, respetivamente, em comparação com o placebo. Estas reduções foram sustentadas ao longo do período de tratamento e foram quase máximas após o primeiro dia de tratamento.

Glicemia pós-prandial

Após uma refeição mista, a canagliflozina em monoterapia ou em terapêutica de associação com um ou dois medicamentos hipoglicemiantes orais reduziu a glicose pós-prandial (GPP) em relação ao nível basal, em -1,5 mmol/l a -2,7 mmol/l para 100 mg de canagliflozina, uma vez por dia, e -2,1 mmol/l a -3,5 mmol/l para 300 mg, uma vez por dia, respetivamente, em comparação com o placebo, devido às reduções na concentração de glicose pré-prandial e às reduzidas excursões de glicose pós-prandial.

Peso corporal

As doses de 100 mg e 300 mg de canagliflozina em monoterapia ou em terapêutica de associação dupla ou tripla com metformina, resultaram em reduções estatisticamente significativas na

percentagem de peso corporal às 26 semanas em comparação com o placebo. Em dois estudos de 52 semanas com controlo ativo, que compararam canagliflozina com a glimepirida e a sitagliptina, as reduções médias sustentadas e estatisticamente significativas na percentagem de peso corporal com canagliflozina em terapêutica de associação com metformina foram de -4,2% e -4,7% para 100 mg e 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, respetivamente, em comparação com a associação de glimepirida e metformina (1,0%) e -2,5% para 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, em associação com metformina e uma sulfonilureia em comparação com a sitagliptina em associação com metformina e uma sulfonilureia (0,3%).

Um subgrupo de doentes (N = 208) provenientes do estudo de terapêutica dupla com controlo ativo com metformina que foram submetidos a absorciometria de emissão dupla de raios X (DXA) e a tomografia computadorizada (TC) abdominal para avaliação da composição corporal, demonstrou que, aproximadamente, dois terços da perda de peso com canagliflozina foram devidos a perda de massa gorda com perdas semelhantes de gordura subcutânea visceral e abdominal. Duzentos e onze (211) doentes do estudo clínico com doentes idosos participaram num subestudo para análise da composição corporal utilizando a DXA. Isto demonstrou que, aproximadamente, dois terços da perda de peso associada com canagliflozina foi devido a perda de massa gorda em comparação com placebo. Não ocorreram alterações significativas na densidade óssea em regiões trabeculares e corticais.

Segurança cardiovascular

Foi realizada uma meta-análise intermédia pré-especificada dos acontecimentos cardiovasculares *major* atribuídos em estudos clínicos de fase 2 e de fase 3 em 9.632 doentes com diabetes tipo 2, incluindo 4.327 doentes (44,9%) com doença cardiovascular ou com risco elevado de doença cardiovascular que estivessem a participar num estudo cardiovascular em curso. A taxa de risco para o parâmetro de avaliação primário composto (tempo para o acontecimento de morte cardiovascular, AVC não fatal, enfarte do miocárdio não fatal e angina instável que requer hospitalização) para canagliflozina (ambas as doses agrupadas) *versus* a combinação de comparadores ativos e placebo foi de 0,91 (IC 95%: 0,68; 1,22); portanto, não houve evidência de um aumento do risco cardiovascular com canagliflozina em relação aos comparadores. A taxa de risco foi semelhante para as doses de 100 mg e 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia.

Tensão arterial

Numa análise de quatro estudos controlados com placebo com duração de 26 semanas (N = 2.313), o tratamento com 100 mg e 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, resultou em reduções médias na tensão arterial sistólica de -3,9 mmHg e -5,3 mmHg, respetivamente, em comparação com o placebo (-0,1 mmHg) e num efeito mais reduzido na tensão arterial diastólica com alterações médias para 100 mg e 300 mg de canagliflozina de -2,1 mmHg e -2,5 mmHg, respetivamente, em comparação com o placebo (-0,3 mmHg). Não se verificou qualquer alteração significativa na frequência cardíaca.

Doentes com valores basais de HbA_{1c} > 10% e ≤ 12%

Um subestudo de doentes com valores basais de HbA_{1c} > 10% e ≤ 12% em monoterapia com canagliflozina resultou em reduções dos valores basais de HbA_{1c} (não ajustado com placebo) de -2,13% e -2,56% para 100 mg e 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, respetivamente.

METFORMINA

O estudo prospetivo aleatorizado (UKPDS) estabeleceu o benefício a longo prazo do controlo intensivo da glicemia na diabetes tipo 2. A análise dos resultados obtidos em doentes com excesso de peso tratados com metformina após insucesso da dieta isoladamente demonstrou:

- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer complicação relacionada com a diabetes no grupo da metformina (29,8 acontecimentos/1.000 doentes-anos) *versus* dieta isoladamente (43,3 acontecimentos/1.000 doentes-anos), $p = 0,0023$ e *versus* grupos tratados com uma associação com sulfonilureia e insulina em monoterapia (40,1 acontecimentos/1.000 doentes-anos), $p = 0,0034$;

- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer mortalidade relacionada com a diabetes: 7,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina, 12,7 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isoladamente, $p = 0,017$;
- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade global: 13,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina *versus* 20,6 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isoladamente, ($p = 0,011$) e *versus* 18,9 acontecimentos/1.000 doentes-anos nos grupos tratados com a associação com uma sulfonilureia e com insulina em monoterapia ($p = 0,021$);
- uma redução significativa do risco absoluto de enfarte do miocárdio: 11 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina, 18 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isoladamente, ($p = 0,01$).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com canagliflozina em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da diabetes tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

VOKANAMET

Os estudos de bioequivalência em indivíduos saudáveis demonstraram que Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg e 150 mg/1000 mg em comprimidos de associação são bioequivalentes à administração concomitante das doses correspondentes de canagliflozina e metformina em comprimidos separados.

A administração de Vokanamet 150 mg/1000 mg com alimentos não conduziu a alterações na exposição global à canagliflozina. Não ocorreram alterações na AUC da metformina; contudo, a concentração máxima plasmática média da metformina sofreu uma redução de 16% quando administrada com alimentos. Observou-se um atraso no tempo até à concentração máxima plasmática para ambos os componentes (2 horas para a canagliflozina e 1 hora para a metformina) em condições de jejum. Não é provável que as alterações sejam clinicamente relevantes. Uma vez que se recomenda a administração de metformina com a refeição para reduzir a incidência de reações adversas gastrointestinais, recomenda-se que Vokanamet seja tomado com uma refeição para reduzir a intolerabilidade gastrointestinal associada à metformina.

CANAGLIFLOZINA

As propriedades farmacocinéticas da canagliflozina são essencialmente similares em indivíduos saudáveis e doentes com diabetes tipo 2. Após a administração de uma dose única oral de 100 mg e 300 mg em indivíduos saudáveis, a canagliflozina foi rapidamente absorvida, com concentrações plasmáticas máximas (mediana da T_{max}) a ocorrerem 1 hora a 2 horas após a dose. A C_{max} plasmática e a AUC da canagliflozina aumentaram de uma forma proporcional à dose desde os 50 mg até aos 300 mg. A semivida ($t_{1/2}$) de eliminação aparente (expressa na forma de média \pm desvio padrão) foi de $10,6 \pm 2,13$ horas e de $13,1 \pm 3,28$ horas para as doses de 100 mg e 300 mg, respetivamente. O estado estacionário foi atingido após 4 a 5 dias de doses únicas diárias com 100 mg a 300 mg de canagliflozina. A canagliflozina não exhibe uma farmacocinética dependente do tempo, e acumulou-se no plasma até 36% após doses múltiplas de 100 mg e 300 mg.

Absorção

A biodisponibilidade oral média absoluta da canagliflozina é de, aproximadamente, 65%. A ingestão simultânea de uma refeição com alto teor em gordura com a canagliflozina não produziu efeito na farmacocinética da canagliflozina; portanto, a canagliflozina pode ser tomada com ou sem alimentos (ver secção 4.2).

Distribuição

O volume médio de distribuição (V_d) em estado estacionário da canagliflozina após uma única perfusão intravenosa em indivíduos saudáveis foi de 119 litros, o que sugere uma distribuição extensa nos tecidos. A canagliflozina liga-se de forma extensa às proteínas plasmáticas (99%), maioritariamente à albumina. A ligação às proteínas plasmáticas é independente das concentrações plasmáticas de canagliflozina. A ligação às proteínas plasmáticas não é alterada de forma significativa em doentes com compromisso renal ou compromisso hepático.

Biotransformação

A O-glucuronidação é a principal via metabólica de eliminação da canagliflozina, a qual é principalmente glucoronizada pelo UGT1A9 e UGT2B4 em dois metabolitos o-glucoronidos inativos. O metabolismo (oxidativo) da canagliflozina mediado pelo CYP3A4 é mínimo (aproximadamente 7%) em seres humanos.

Em estudos *in vitro*, a canagliflozina não inibiu o citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ou CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, nem induziu o CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 em concentrações superiores às terapêuticas. Não foram observados efeitos clinicamente relevantes *in vivo* no CYP3A4 (ver secção 4.5).

Eliminação

Após administração de uma dose única oral de [14 C]canagliflozina em indivíduos saudáveis, 41,5%, 7,0%, e 3,2% da dose radioativa administrada foi recuperada nas fezes na forma de canagliflozina, de um metabolito hidroxilado e de um metabolito o-glucoronido, respetivamente. A circulação enterohepática da canagliflozina foi insignificante.

Aproximadamente 33% da dose radioativa administrada foi excretada na urina, maioritariamente na forma de metabolitos o-glucoronidos (30,5%). Menos de 1% da dose foi excretada na urina na forma de canagliflozina inalterada. A depuração renal das doses de 100 mg e 300 mg de canagliflozina situou-se entre 1,30 ml/min e 1,55 ml/min.

A canagliflozina é uma substância de baixa depuração, com uma depuração sistémica média de, aproximadamente, 192 ml/min em indivíduos saudáveis após administração intravenosa.

Populações especiais

Doentes com compromisso renal

Um estudo de dose única e aberto, avaliou a farmacocinética de 200 mg de canagliflozina em indivíduos com vários graus de compromisso renal (classificados utilizando a CrCl baseada na equação Cockcroft-Gault) em comparação com indivíduos saudáveis. O estudo incluiu 8 indivíduos com função renal normal ($CrCl \geq 80$ ml/min), 8 indivíduos com compromisso renal ligeiro ($CrCl$ de 50 ml/min a < 80 ml/min), 8 indivíduos com compromisso renal moderado ($CrCl$ de 30 ml/min a < 50 ml/min) e 8 indivíduos com compromisso renal grave ($CrCl < 30$ ml/min), bem como 8 indivíduos com doença renal terminal (DRT) em hemodiálise.

A C_{max} de canagliflozina foi aumentada moderadamente em 13%, 29% e 29% em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente, mas não em indivíduos em hemodiálise. Em comparação com indivíduos saudáveis, a AUC plasmática da canagliflozina aumentou em aproximadamente 17%, 63% e 50% em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente, mas foi semelhante para indivíduos com DRT e indivíduos saudáveis.

A canagliflozina foi removida por hemodiálise de forma insignificante.

Doentes com compromisso hepático

Em relação a indivíduos com função hepática normal, as razões da média geométrica para a C_{\max} e AUC_{∞} de canagliflozina foram de 107% e 110%, respetivamente, em indivíduos com classe Child-Pugh A (compromisso hepático ligeiro) e 96% e 111%, respetivamente, em indivíduos com classe Child-Pugh B (compromisso hepático moderado) após administração de uma única dose de 300 mg de canagliflozina.

Estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas.

Idosos (≥ 65 anos de idade)

A idade não teve qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética de canagliflozina, tendo por base uma análise farmacocinética da população (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

População pediátrica

Não foram realizados estudos que caracterizem a farmacocinética da canagliflozina em doentes pediátricos.

Outras populações especiais

Farmacogenética

A UGT1A9 e UGT2B4 são ambas sujeitas a polimorfismo genético. Numa análise agrupada de dados clínicos, foram observados aumentos na AUC da canagliflozina de 26% em transportadores de UGT1A9*1/*3 e de 18% em transportadores de UGT2B4*2/*2, respetivamente. Não se espera que estes aumentos na exposição à canagliflozina sejam clinicamente relevantes. O efeito da homozigotia (UGT1A9*3/*3, frequência $< 0,1\%$) é provavelmente mais marcado, no entanto, não foi estudado.

O sexo, raça/etnia ou índice de massa corporal não tiveram qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética da canagliflozina, tendo por base uma análise farmacocinética da população.

METFORMINA

Absorção

Após uma dose oral de cloridrato de metformina em comprimidos, a C_{\max} é atingida em aproximadamente 2,5 h (t_{\max}). A biodisponibilidade absoluta de 500 mg ou 850 mg de cloridrato de metformina em comprimido é de aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%.

Após administração oral, a absorção da metformina é saturável e incompleta. Presume-se que a farmacocinética da absorção da metformina é não linear.

Com as doses e regimes posológicos recomendados de metformina, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas dentro de 24-48 h, sendo geralmente inferiores a 1 $\mu\text{g/ml}$. Em ensaios clínicos controlados verificou-se que as C_{\max} não excederam 5 $\mu\text{g/ml}$, mesmo nas doses máximas.

Os alimentos reduzem o grau de absorção da metformina atrasando-a ligeiramente. Após a administração de uma dose de 850 mg em comprimido, observou-se um pico da concentração plasmática 40% menor, uma redução de 25% da AUC e um prolongamento de 35 min do tempo até ao pico da concentração plasmática. Desconhece-se a relevância clínica desta diminuição.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável. A metformina distribui-se pelos eritrócitos. O pico sanguíneo é inferior ao pico plasmático, verificando-se aproximadamente ao mesmo tempo. Os eritrócitos representam, muito provavelmente, um compartimento de distribuição secundário. O V_d situa-se entre 63-276 l.

Biotransformação

A metformina é excretada sob forma inalterada na urina. Não foram identificados quaisquer metabolitos no ser humano.

Eliminação

A depuração renal da metformina é > 400 ml/min, indicando que o cloridrato de metformina é eliminado por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a semivida de eliminação terminal aparente é de aproximadamente 6,5 h.

Nos casos em que a função renal se encontra diminuída, a redução da depuração renal é proporcional à da creatinina, pelo que a semivida de eliminação é prolongada, dando origem a um aumento dos níveis plasmáticos de metformina.

População pediátrica

Estudo de dose única: Após doses únicas de 500 mg de cloridrato de metformina, os doentes pediátricos apresentaram um perfil farmacocinético semelhante ao observado nos doentes saudáveis.

Estudo de dose múltipla: Os dados restringem-se a um único estudo. Após doses repetidas de 500 mg, duas vezes por dia, durante 7 dias em doentes pediátricos, o pico da C_{max} e a AUC_{0-t} reduziram em, aproximadamente, 33% e 40%, respetivamente, em comparação com doentes diabéticos que receberam doses repetidas de 500 mg, duas vezes por dia, durante 14 dias. Como a dose é titulada individualmente com base no controlo glicémico, estes dados apresentam uma relevância clínica limitada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Canagliflozina

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

A canagliflozina não demonstrou efeitos na fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos com exposições até 19 vezes a dose máxima recomendada em humanos (DMRH).

Num estudo de desenvolvimento embrio-fetal realizado em ratos foram observados atrasos na ossificação dos ossos metatársicos com exposições sistémicas 73 vezes e 19 vezes superiores às exposições das doses clínicas de 100 mg e 300 mg. Desconhece-se se os atrasos na ossificação podem ser atribuídos aos efeitos da canagliflozina na homeostase do cálcio observados em ratos adultos.

Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, a administração de canagliflozina em ratos fêmea desde o dia 6 de gestação até ao dia 20 de lactação resultou numa diminuição do peso corporal nas crias machos e fêmeas com doses tóxicas maternas > 30 mg/kg/dia (exposição $\geq 5,9$ vezes a exposição humana de canagliflozina na DMRH). A toxicidade materna foi limitada à diminuição do aumento do peso corporal.

Um estudo realizado em ratos jovens aos quais foi administrada canagliflozina desde o dia 1 até ao dia 90 pós-parto não revelou maior sensibilidade comparativamente aos efeitos observados em ratos adultos. Contudo, foi observada dilatação da pelve renal com um *No Observable Effect Level* (NOEL) em exposições 2,4 vezes e 0,6 vezes superiores às exposições das doses clínicas de 100 mg e 300 mg, respetivamente, e não foi completamente reversível no período de recuperação de aproximadamente 1 mês. Os resultados renais persistentes em ratos jovens podem ser provavelmente atribuídos à reduzida capacidade do rim em desenvolvimento para controlar o aumento de volume de urina induzido pela canagliflozina, uma vez que a maturação funcional dos rins dos ratos continua até às 6 semanas de idade.

A canagliflozina não aumentou a incidência de tumores em ratinhos machos e fêmeas num estudo de 2 anos realizado com doses de 10, 30 e 100 mg/kg. A dose mais elevada de 100 mg/kg originou até 14 vezes a dose clínica de 300 mg, tendo por base a exposição da AUC. A canagliflozina aumentou a incidência de tumores nas células testiculares de Leydig em ratos machos com todas as doses testadas (10, 30 e 100 mg/kg); a dose mais baixa de 10 mg/kg é de aproximadamente 1,5 vezes a dose clínica de 300 mg, tendo por base a exposição da AUC. As doses mais elevadas de canagliflozina (100 mg/kg) em ratos machos e fêmeas aumentaram a incidência de feocromocitomas e tumores tubulares renais. Tendo por base a exposição da AUC, o NOEL de 30 mg/kg/dia para o feocromocitoma e para tumores tubulares renais é cerca de 4,5 vezes a exposição à dose clínica diária de 300 mg. Tendo como base os estudos pré-clínicos e clínicos mecanísticos, os tumores das células de Leydig, os tumores tubulares renais e os feocromocitomas são considerados específicos para os ratos. Os tumores tubulares renais e os feocromocitomas em ratos induzidos pela canagliflozina, parecem ser causados pela má absorção de hidratos de carbono como consequência da atividade inibidora da SGLT1 intestinal da canagliflozina no intestino dos ratos; estudos clínicos mecanísticos não demonstraram má absorção de hidratos de carbono nos seres humanos em doses de canagliflozina até 2 vezes a dose clínica máxima recomendada. Os tumores das células de Leydig estão associados a um aumento da hormona luteinizante (LH), o qual é um mecanismo conhecido para a formação de tumores de células de Leydig nos ratos. Num estudo clínico de 12 semanas, a LH não estimulada não aumentou em doentes do sexo masculino tratados com canagliflozina.

Metformina

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e fertilidade.

Avaliação do Risco Ambiental: não se antecipa um impacto ambiental devido à utilização clínica de qualquer uma das substâncias ativas que compõem Vokanamet, a canagliflozina e a metformina.

Canagliflozina/Metformina

Num estudo sobre o desenvolvimento embrio-fetal realizado em ratos, a metformina isoladamente (300 mg/kg/dia) causou ossificação ausente/incompleta, enquanto que a canagliflozina isoladamente (60 mg/kg/dia) não teve efeitos. Quando a canagliflozina/metformina foi administrada a 60/300 mg/kg/dia (níveis de exposição 11 e 13 vezes a exposição clínica para a canagliflozina e metformina, respetivamente, com doses de 300/2000 mg), os efeitos foram mais pronunciados em comparação com metformina isoladamente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Hipromelose
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

Revestimento por película

150 mg/850 mg:
Macrogol (3350)
Álcool polivinílico
Talco

Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de HDPE com fecho resistente à abertura por crianças, com selagem por indução e exsicante. Os frascos contêm 20 ou 60 comprimidos revestidos por película.

Dimensões das embalagens:

1 x 20 comprimidos revestidos por película

1 x 60 comprimidos revestidos por película

180 (3 x 60) comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de abril de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vokanamet 150 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém canagliflozina hemi-hidratada, equivalente a 150 mg de canagliflozina e 1000 mg de cloridrato de metformina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

O comprimido é roxo, em forma de cápsula, com 22 mm de comprimento, de libertação imediata e revestido por película, com a gravação “CM” numa face e “611” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vokanamet é indicado em adultos com idade igual ou superior a 18 anos com diabetes mellitus tipo 2, como adjuvante da dieta e exercício, para melhorar o controlo da glicemia:

- nos doentes não controlados de forma adequada com as doses máximas toleradas de metformina isoladamente
- nos doentes em tratamento com a dose máxima tolerada de metformina juntamente com outros medicamentos hipoglicemiantes incluindo insulina, quando estes não proporcionam um adequado controlo da glicemia (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1 para dados disponíveis acerca das diferentes terapêuticas de associação)
- nos doentes já em tratamento com a associação de canagliflozina e metformina em comprimidos separados.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose da terapêutica hipoglicemiante com Vokanamet deve ser individualizada com base no atual regime do doente, eficácia e tolerabilidade, utilizando a dose diária recomendada de canagliflozina 100 mg ou 300 mg e não devendo exceder a dose diária recomendada de metformina, por via oral.

Para doentes não controlados de forma adequada com a dose máxima recomendada de metformina

Para doentes não controlados de forma adequada com metformina, a dose inicial recomendada de Vokanamet deve fornecer uma dose de 50 mg de canagliflozina, duas vezes por dia, juntamente com a dose de metformina já utilizada pelo doente ou que seja mais aproximada da dose terapêutica apropriada. Para os doentes que tolerem uma dose de Vokanamet contendo 50 mg de canagliflozina que necessitem de um controlo glicémico mais apertado, a dose pode ser aumentada para Vokanamet contendo 150 mg de canagliflozina, duas vezes por dia (ver abaixo e secção 4.4).

Para doentes transferidos de um tratamento com canagliflozina e metformina em comprimidos separados

Para os doentes transferidos de um tratamento com canagliflozina e metformina em comprimidos separados, Vokanamet deve ser iniciado com a mesma dose diária total de canagliflozina e metformina que já esteja a ser utilizada ou com a dose que seja mais aproximada da dose terapêutica apropriada.

Deve-se considerar uma titulação da dose de canagliflozina (adicionada à dose ótima de metformina) antes de o doente ser transferido para Vokanamet.

Nos doentes que toleram Vokanamet contendo 50 mg de canagliflozina que necessitam de um controlo glicémico mais apertado, pode ser considerado um aumento da dose para Vokanamet contendo 150 mg de canagliflozina.

Recomenda-se precaução no aumento da dose de Vokanamet contendo 50 mg de canagliflozina para 150 mg de canagliflozina em doentes com idade ≥ 75 anos, doentes com doença cardiovascular conhecida, ou outros doentes para os quais a diurese inicial induzida pela canagliflozina representa um risco (ver secção 4.4). Em doentes com evidência de depleção de volume, recomenda-se que esta condição seja corrigida antes de iniciar o tratamento com Vokanamet (ver secção 4.4).

Quando Vokanamet é utilizado como terapêutica de associação com insulina ou um secretagogo de insulina (ex. sulfonilureia), pode ser considerada uma dose mais baixa de insulina ou do secretagogo de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secções 4.5 e 4.8).

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Uma vez que a metformina é eliminada parcialmente pela via renal e que os doentes idosos apresentam maior probabilidade de ter uma função renal diminuída, Vokanamet deve ser utilizado com precaução à medida que a idade avança. É necessária uma avaliação regular da função renal para ajudar a prevenir a ocorrência de acidose láctica associada à metformina, particularmente nos doentes idosos. O risco de depleção de volume associada à canagliflozina deve ser tido em consideração (ver secções 4.3 e 4.4).

Doentes com compromisso renal

Para doentes com uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de 60 ml/min/1,73 m² a < 90 ml/min/1,73 m² ou uma depuração da creatinina (CrCl) de 60 ml/min a < 90 ml/min não é necessário ajuste de dose.

Vokanamet não deve ser utilizado em doentes com compromisso renal moderado ou grave (TFGe < 60 ml/min/1,73 m² ou CrCl de 60 ml/min) devido à substância ativa metformina (ver secções 4.3, 4.4 and 5.2).

Doentes com compromisso hepático

Vokanamet não é recomendado em doentes com compromisso hepático devido à substância ativa metformina (ver secções 4.3 e 5.2). Não existe experiência clínica com Vokanamet em doentes com compromisso hepático.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Vokanamet em crianças com menos de 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Por via oral

Vokanamet deve ser administrado por via oral, duas vezes por dia, com as refeições de modo a reduzir os efeitos indesejáveis gastrointestinais associados à metformina. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros.

Em caso de omissão de uma dose, esta deve ser tomada assim que o doente se lembrar, exceto se estiver próximo da dose seguinte. Nesse caso, o doente deve ignorar a dose omissa e tomar o medicamento na próxima toma programada.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes listados na secção 6.1;
- Cetoacidose diabética, pré-coma diabético;
- Compromisso renal moderado ou grave (doentes com TFG_e < 60 ml/min/1,73 m² ou CrCl < 60 ml/min) (ver secções 4.2 e 4.4);
- Situações agudas com potencial para alterar a função renal, tais como: desidratação, infeção grave ou choque (ver secção 4.4);
- Doença aguda ou crónica passível de causar hipoxia tecidual, tais como: insuficiência cardíaca ou respiratória, enfarte do miocárdio recente, choque;
- Compromisso hepático, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo (ver secções 4.2 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

Vokanamet não foi estudado em doentes com diabetes tipo 1, pelo que não se recomenda a sua utilização nestes doentes.

Acidose láctica

A acidose láctica é uma complicação metabólica rara, mas grave (elevada mortalidade na ausência de um tratamento imediato), que pode ocorrer devido à acumulação de metformina. Foram notificados casos de acidose láctica em doentes tratados com metformina, principalmente em doentes diabéticos com insuficiência renal significativa. A incidência de acidose láctica pode e deve ser reduzida avaliando também outros fatores de risco associados, nomeadamente diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática e quaisquer situações associadas a hipoxia.

Diagnóstico

Deve-se considerar o risco de acidose láctica no caso de ocorrência de sinais não específicos, tais como espasmos musculares com distúrbios digestivos como dor abdominal e astenia grave.

Estes podem ser seguidos de dispneia acidótica, dor abdominal, hipotermia e coma. Os resultados laboratoriais de diagnóstico consistem na descida do pH sanguíneo, em níveis plasmáticos de lactato acima de 5 mmol/l e no aumento do intervalo aniónico e da razão lactato/piruvato. Em caso de suspeita de acidose metabólica, deve suspender-se o tratamento com o medicamento e o doente deve ser imediatamente hospitalizado (ver secção 4.9). Os médicos devem alertar os doentes para o risco e sintomas de acidose láctica.

Função renal

A metformina é excretada por via renal, e a acumulação da metformina pode despoletar acidose láctica, pelo que a TFG_e ou a depuração da creatinina devem ser determinadas antes do início do tratamento e seguidamente de forma regular:

- pelo menos uma vez por ano em doentes com função renal normal
- pelo menos duas a quatro vezes por ano em doentes com TFG_e (depuração de creatinina) no limite inferior normal e em doentes idosos.

A redução da função renal nos doentes idosos é frequente e assintomática. Recomenda-se especial precaução em situações passíveis de comprometer a função renal, por exemplo, ao iniciar uma terapêutica anti-hipertensora ou diurética ou ao iniciar um tratamento com um fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE).

Administração de meios de contraste iodados

A administração intravascular de meios de contraste iodados em estudos radiológicos pode provocar insuficiência renal. Esta pode induzir a acumulação de metformina, podendo aumentar o risco de acidose láctica. Vokanamet deve ser interrompido antes, ou na altura da realização do teste e reinstituído apenas 48 horas depois e só após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal (ver secção 4.5).

Cirurgia

Uma vez que Vokanamet contém metformina, o tratamento deve ser interrompido 48 horas antes de uma cirurgia eletiva com anestesia geral, raquidiana ou epidural. A terapêutica só deverá ser reinstituída 48 horas depois da cirurgia ou reinício da nutrição oral e só após a função renal ter sido considerada normal.

Utilização em doentes em risco de reações adversas relacionadas com a depleção de volume

Devido ao seu mecanismo de ação, a canagliflozina, ao aumentar a excreção urinária de glicose (EUG) induz uma diurese osmótica, que pode reduzir o volume intravascular e diminuir a pressão sanguínea (ver secção 5.1). Em ensaios clínicos controlados com canagliflozina, os aumentos de reações adversas relacionadas com a depleção de volume (ex.: tonturas posturais, hipotensão ortostática ou hipotensão) foram observados com maior frequência com a dose de 300 mg de canagliflozina e ocorreram mais frequentemente nos primeiros três meses (ver secção 4.8).

Aconselha-se precaução em doentes cuja diminuição da pressão sanguínea induzida pela canagliflozina representa um risco, tais como doentes com doença cardiovascular conhecida, doentes a fazer terapêutica anti-hipertensora com história de hipotensão, doentes a fazer diuréticos ou doentes idosos (≥ 65 anos de idade) (ver secção 4.2 e 4.8).

Devido à depleção de volume, foram observadas diminuições geralmente pequenas, em média, na TFG e nas primeiras 6 semanas após o início do tratamento com canagliflozina. Em doentes suscetíveis a reduções mais elevadas no volume intravascular conforme descrito acima, foram por vezes observadas maiores reduções na TFG ($> 30\%$), que subsequentemente melhoraram, e que raramente requereram interrupção do tratamento com canagliflozina (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser aconselhados a notificar sintomas de depleção de volume. A canagliflozina não é recomendada em doentes a receber diuréticos da ansa (ver secção 4.5) ou com depleção de volume, por exemplo, devido a uma doença aguda (como a doença gastrointestinal).

Em doentes tratados com Vokanamet, no caso de intercorrências que possam levar à depleção de volume (tais como doença gastrointestinal), recomenda-se monitorização cuidadosa do estado do volume (ex. exame físico, medição da pressão sanguínea, análises laboratoriais incluindo testes da função renal), e dos eletrólitos séricos. Pode ser considerada a interrupção temporária do tratamento com Vokanamet em doentes que desenvolvem depleção de volume durante a terapêutica com Vokanamet até esta condição ser corrigida. Em caso de interrupção, deve-se considerar uma monitorização mais frequente da glicemia.

Cetoacidose diabética

Foram notificados casos raros de cetoacidose diabética (CAD), incluindo casos de risco de vida, em ensaios clínicos e em contexto de pós-comercialização, em doentes tratados com inibidores do

SGLT2, incluindo canagliflozina. Em alguns dos casos, a condição apresentada foi atípica, observando-se um aumento apenas moderado dos níveis glicémicos, abaixo de 14 mmol/L (250 mg/dl). Desconhece-se se é mais provável ocorrer CAD com doses mais elevadas de canagliflozina.

O risco de cetoacidose diabética deve ser considerado em caso de sintomas não específicos, tais como náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade em respirar, confusão, fadiga ou sonolência involuntárias. Caso estes sintomas ocorram, os doentes devem ser avaliados para a cetoacidose imediatamente, independentemente do nível de glicose no sangue.

Em doentes em que se suspeite ou diagnostique CAD, o tratamento com canagliflozina deve ser imediatamente descontinuado.

O tratamento deve ser interrompido em doentes hospitalizados para efetuar procedimentos cirúrgicos *major* ou no caso de doenças agudas graves. Em ambos os casos, o tratamento com inibidores do SGLT2 pode ser reiniciado quando a condição do doente ficarestabilizada.

Antes de iniciar canagliflozina devem considerar-se os fatores de predisposição de cetoacidose no histórico do doente.

Dos doentes que podem estar em maior risco de CAD incluem-se os doentes com baixa reserva funcional de células beta (ex.: doentes com diabetes tipo 2 com baixos níveis de péptido C ou diabetes latente autoimune do adulto (LADA) ou doentes com história de pancreatite), doentes com condições que conduzam a restrição de ingestão alimentar ou desidratação grave, doentes com redução súbita dos níveis de insulina, doentes com aumento das necessidades de insulina devido a doença aguda, cirurgia ou abuso de álcool. Os inibidores do SGLT2 devem ser utilizados com precaução nestes doentes.

Não é recomendado reiniciar o tratamento com um inibidor do SGLT2 em doentes com CAD prévia durante o tratamento com um inibidor do SGLT2, a não ser que outro fator precipitante tenha sido identificado e resolvido.

A segurança e a eficácia da canagliflozina em doentes com diabetes tipo 1 não foram estabelecidas e a canagliflozina não deve ser utilizada para o tratamento de doentes com diabetes tipo 1. Dados limitados de ensaios clínicos sugerem que a CAD ocorre com frequência quando os doentes com diabetes tipo 1 são tratados com inibidores do SGLT2.

Hematócrito elevado

Durante o tratamento com canagliflozina foi observado um aumento do hematócrito (ver secção 4.8). Deste modo, justifica-se precaução em doentes já com hematócrito elevado.

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Os doentes idosos podem ter maior risco de depleção de volume, são mais suscetíveis a serem tratados com diuréticos e a apresentarem compromisso da função renal. Em doentes com idade ≥ 75 anos, foi notificada uma maior incidência de reações adversas associadas a depleção de volume (ex. tonturas posturais, hipotensão ortostática, hipotensão) com a terapêutica com canagliflozina. Adicionalmente, nestes doentes foram notificadas maiores reduções na TFGe (ver secções 4.2 e 4.8).

Infeções micóticas genitais

Em ensaios clínicos com canagliflozina, foi notificada candidíase vulvovaginal em mulheres e balanite ou balanopostite em homens, que são consistentes com o mecanismo de inibição do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2) com aumento da EUG (ver secção 4.8). Os doentes do sexo masculino e do sexo feminino com história de infeções micóticas genitais apresentavam maior probabilidade de desenvolverem uma infeção. A balanite ou balanopostite ocorreram principalmente em doentes do sexo masculino não circuncidados. Em casos raros, foi notificada fimose e, por vezes, a circuncisão foi

efetuada. A maioria das infecções micóticas genitais foi tratada com tratamentos antifúngicos tópicos, quer prescritos por um profissional de saúde quer por automedicação, durante o tratamento com Vokanamet.

Insuficiência cardíaca

A experiência na classe III da *New York Heart Association* (NYHA) é limitada, e não existe experiência em ensaios clínicos com canagliflozina na classe IV da NYHA.

Análises laboratoriais da urina

Devido ao seu mecanismo de ação da canagliflozina, os doentes em tratamento com Vokanamet apresentam um resultado positivo no teste de glicose na urina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação farmacológica farmacocinética com Vokanamet. Contudo, tais estudos foram realizados com as substâncias ativas individuais (canagliflozina e metformina). A administração concomitante de canagliflozina (300 mg uma vez por dia) e metformina (2000 mg uma vez por dia) não teve um efeito clínico relevante sobre a farmacocinética quer da canagliflozina, quer da metformina.

CANAGLIFLOZINA

Interações farmacodinâmicas

Diuréticos

A canagliflozina pode aumentar o efeito dos diuréticos e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão (ver secção 4.4).

A canagliflozina não é recomendada em doentes a receber diuréticos da ansa.

Insulina e secretagogos de insulina

A insulina e os secretagogos de insulina, tais como as sulfonilureias, podem causar hipoglicemia. Deste modo, pode ser necessária uma dose mais baixa de insulina ou de secretagogo de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia quando utilizada em associação com Vokanamet (ver secções 4.2 e 4.8).

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos na canagliflozina

O metabolismo da canagliflozina é principalmente efetuado via conjugação com glucuronido mediada pela enzima UDP glucuronil transferase 1A9 (UGT1A9) e 2B4 (UGT2B4). A canagliflozina é transportada pela glicoproteína-P (gp-P) e pela proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP).

Os indutores enzimáticos (tais como a erva de São João [*Hypericum perforatum*], rifampicina, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, ritonavir, efavirenz) podem dar origem a uma diminuição da exposição da canagliflozina. Após a administração concomitante de canagliflozina com rifampicina (um indutor de vários transportadores ativos e enzimas metabolizadoras de fármacos), foram observadas reduções de 51% e 28% na exposição sistémica (área sob a curva, AUC) e na concentração máxima (C_{max}) de canagliflozina. Estas diminuições na exposição à canagliflozina podem diminuir a eficácia.

Se um indutor combinado destas enzimas UGTs e de proteínas de transporte for administrado concomitantemente com canagliflozina, é apropriado efetuar a monitorização do controlo da glicemia para avaliar a resposta à canagliflozina. Se um indutor destas enzimas UGT for administrado concomitantemente com canagliflozina, deve-se considerar o aumento da dose para Vokanamet

contendo 150 mg, duas vezes por dia, em doentes que toleram 50 mg de canagliflozina duas vezes por dia, que necessitam de um controlo adicional da glicemia (ver secção 4.2 e 4.4).

A colestiramina pode reduzir potencialmente a exposição à canagliflozina. A dose de canagliflozina deve ser administrada pelo menos 1 hora antes ou 4-6 horas após a administração de sequestradores de ácidos biliares de forma a minimizar uma possível interferência com a absorção.

Os estudos de interação sugerem que a farmacocinética da canagliflozina não é alterada pela metformina, hidroclorotiazida, contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel), ciclosporina, e/ou probenecida.

Efeitos da canagliflozina noutros medicamentos

Digoxina

A combinação de 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, durante 7 dias com uma dose única de 0,5 mg de digoxina, seguida de 0,25 mg diariamente durante 6 dias, resultou num aumento de 20% na AUC e num aumento de 36% na C_{max} da digoxina, provavelmente devido à inibição da gp-P. A inibição da gp-P por parte da canagliflozina foi observada *in vitro*. Os doentes que estão a tomar digoxina ou outros glicosídeos cardíacos (ex.: digitoxina) devem ser monitorizados de forma apropriada.

Dabigatran

O efeito da administração concomitante de canagliflozina (um inibidor fraco da gp-P) e dabigatran etexilato (um substrato da gp-P) não foi estudado. As concentrações de dabigatran podem aumentar com a presença de canagliflozina, pelo que se deve monitorizar (investigar sinais de hemorragia ou anemia) quando dabigatran é combinado com canagliflozina.

Sinvastatina

A combinação de 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, durante 6 dias com uma dose única de 40 mg de sinvastatina (substrato do CYP3A4) resultou num aumento de 12% na AUC e de 9% na C_{max} da sinvastatina e num aumento de 18% na AUC e de 26% na C_{max} do ácido da sinvastatina. Os aumentos na exposição da sinvastatina e do ácido da não são considerados clinicamente relevantes.

Não pode ser excluída a inibição da BCRP pela canagliflozina a nível intestinal e, deste modo, pode ocorrer um aumento da exposição de medicamentos transportados pela BCRP, como por exemplo, certas estatinas como a rosuvastatina e alguns medicamentos anticancerígenos.

Em estudos de interação, a canagliflozina no estado estacionário não teve um efeito clinicamente relevante na farmacocinética da metformina, contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrol), glibenclamida, paracetamol, hidroclorotiazida ou varfarina.

Interferência fármaco/teste de laboratório

Teste 1,5-AG

Os aumentos da excreção urinária de glicose com canagliflozina pode, erradamente, diminuir os níveis de 1,5-anidroglicitol (1,5-AG) e fazer com que as determinações de 1,5-AG não sejam confiáveis para a avaliação do controlo glicémico. Deste modo, os testes de 1,5-AG não devem ser utilizados para avaliar o controlo glicémico em doentes a tomar Vokanamet. Para mais detalhes, é aconselhável entrar em contacto com o fabricante específico do teste 1,5-AG.

METFORMINA

Associações não recomendadas

Álcool

Existe um risco aumentado de acidose láctica na intoxicação alcoólica aguda (em particular nas situações de jejum, desnutrição ou compromisso hepático) devido à metformina, substância ativa de

Vokanamet (ver secção 4.4). O consumo de álcool e de medicamentos que contenham álcool deve ser evitado.

Agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados em estudos radiológicos pode causar insuficiência renal, resultando na acumulação de metformina e risco de acidose láctica. Consequentemente, tem que se interromper o tratamento com Vokanamet antes, ou na altura da realização do teste e reinstituí-lo apenas 48 horas depois e só após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal (ver secção 4.4).

Medicamentos catiónicos

Os medicamentos catiónicos que são eliminados por secreção tubular renal (ex.: cimetidina) podem interagir com a metformina competindo pelos sistemas de transporte tubulares renais comuns. Um estudo realizado em sete voluntários saudáveis demonstrou que a cimetidina, administrada a 400 mg duas vezes por dia, aumentou em cerca de 50% a AUC à metformina e em 81% a $C_{máx}$. Assim, quando são administrados concomitantemente medicamentos catiónicos que são eliminados por secreção renal tubular, deve ser considerada uma monitorização cuidadosa do controlo glicémico, o ajuste da dose dentro da posologia recomendada e a introdução de alterações no tratamento antidiabético (ver secção 4.4 e 5.1).

Associações que requerem precauções de utilização

Os glucocorticoides (administrados pelas vias sistémica e local), agonistas beta-2 e os diuréticos possuem uma atividade hiperglicémica intrínseca. O doente deve ser informado e submetido a uma monitorização mais frequente dos níveis de glicemia, especialmente no início do tratamento com esses medicamentos. Se necessário, deve ajustar-se a dose do medicamento anti-hiperglicémico durante a terapêutica com o outro medicamento e após a sua interrupção.

Devido ao seu potencial para diminuir a função renal, os diuréticos (especialmente os diuréticos da ansa) podem aumentar o risco de acidose láctica associada a metformina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de canagliflozina isoladamente ou de Vokanamet em mulheres grávidas. Os estudos em animais com canagliflozina revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O número limitado de dados sobre a utilização de metformina em mulheres grávidas não revela um aumento do risco de malformações congénitas. Os estudos em animais realizados com metformina não indicam efeitos nocivos sobre a gravidez, desenvolvimento embrionário ou fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Vokanamet não deve ser utilizada durante a gravidez. Quando a gravidez é detetada, o tratamento com canagliflozina deve ser interrompido.

Amamentação

Não foram realizados estudos em animais lactantes com a associação de substâncias ativas de Vokanamet. Desconhece-se se a canagliflozina e/ou os seus metabolitos são excretados no leite materno humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais revelaram excreção de canagliflozina/metabolitos no leite, bem como efeitos mediados farmacologicamente na descendência em amamentação e ratos jovens expostos à canagliflozina (ver secção 5.3). A metformina é excretada no leite materno humano em pequenas quantidades. O risco para o recém-nascido/lactente não pode ser excluído. Vokanamet não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não foram efetuados estudos sobre os efeitos de Vokanamet na fertilidade do ser humano. Nos estudos em animais com canagliflozina e metformina, não foram observados efeitos na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vokanamet sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando Vokanamet é utilizado como terapêutica de associação com insulina ou com um secretagogo de insulina, e para o risco elevado de reações adversas relacionadas com a depleção do volume, tais como tonturas posturais (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

CANAGLIFLOZINA

Resumo do perfil de segurança

A segurança de canagliflozina foi avaliada em 10.285 doentes com diabetes tipo 2, incluindo 5.151 doentes tratados com canagliflozina em associação com metformina. Adicionalmente, um estudo de fase 2, controlado com placebo, em dupla ocultação, com duração de 18 semanas, com uma administração duas vezes por dia (50 mg ou 150 mg de canagliflozina como terapêutica de associação com 500 mg de metformina) foi realizado em 279 doentes, nos quais 186 doentes foram tratados com canagliflozina como terapêutica de associação com metformina.

A principal avaliação da segurança e tolerabilidade foi realizada numa análise agrupada ($n = 2.313$) de quatro ensaios clínicos controlados com placebo, com duração de 26 semanas (monoterapia e terapêutica de associação com metformina, metformina e uma sulfonilureia, e metformina e pioglitazona). As reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram a hipoglicemia em combinação com insulina ou uma sulfonilureia, candidíase vulvovaginal, infeção do trato urinário e poliúria ou polaquiúria (i.e. frequência urinária). As reações adversas que conduziram à descontinuação de $\geq 0,5\%$ de todos os doentes tratados com canagliflozina nestes estudos foram a candidíase vulvovaginal (0,7% dos doentes do sexo feminino) e balanite ou balanopostite (0,5% dos doentes do sexo masculino). Foram realizadas análises adicionais de segurança (incluindo dados de longa duração) a partir de dados de todo o programa da canagliflozina (estudos controlados com placebo e por controlo ativo) para avaliar as reações adversas notificadas, de forma a identificar reações adversas (ver tabela 1) (ver secções 4.2 e 4.4).

Tabela de reações adversas

As reações adversas da tabela 1 são baseadas na análise agrupada dos quatro estudos controlados com placebo com duração de 26 semanas ($n = 2.313$) acima descritos. São também incluídas nesta tabela as reações adversas notificadas na utilização pós-comercialização mundial de canagliflozina. As reações adversas listadas abaixo são classificadas de acordo com a frequência e classe de sistema de órgãos (SOC). As categorias de frequência são definidas de acordo com a convenção que se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Tabela das reações adversas (MedDRA) de estudos controlados com placebo^a e da experiência pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos Frequência	Reação adversa
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Muito frequente	Hipoglicemia em combinação com insulina ou sulfonilureia

Pouco frequente	Desidratação*
Raros	Cetoacidose diabética**
Doenças do sistema nervoso	
Pouco frequente	Tonturas posturais*, Síncope*
Vasculopatias	
Pouco frequente	Hipotensão*, Hipotensão Ortostática*
Doenças gastrointestinais	
Frequente	Obstipação, Sede ^b , Náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequente	Erupção cutânea ^c , Urticária
Desconhecido	Angioedema ^d
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequente	Fratura óssea ^e
Doenças renais e urinárias	
Frequente	Poliúria ou Polaquiúria ^f , Infecção do trato urinário (foram notificadas pielonefrite e urosepsis na pós-comercialização)
Pouco frequente	Insuficiência renal (principalmente no contexto de depleção de volume)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Muito frequente	Candidíase vulvovaginal**· ^g
Frequente	Balanite ou balanopostite**· ^h
Exames complementares de diagnóstico	
Frequente	Dislipidemia ⁱ , Aumento do hematócrito**· ^j
Pouco frequente	Aumento da creatinina no sangue**· ^k , Aumento da ureia no sangue**· ^l , Aumento de potássio no sangue**· ^m , Aumento de fosfato no sangue ⁿ

* Relacionado com a depleção de volume; ver secção 4.4.

** Ver secção 4.4.

^a Os perfis de dados de segurança provenientes dos estudos *pivot* (incluindo estudos com doentes com compromisso renal moderado; doentes idosos [≥ 55 anos de idade a ≤ 80 anos de idade]; doentes com um risco CV aumentado) foram, de um modo geral, consistentes com as reações adversas identificadas nesta tabela.

^b Sede inclui os termos sede, xerostomia e polidipsia.

^c A erupção cutânea inclui os termos erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea pustular e erupção cutânea vesicular.

^d Com base na experiência pós-comercialização com canagliflozina.

^e A fratura óssea foi notificada em 0,7% e 0,6% para canagliflozina 100 mg e 300 mg respetivamente, comparado com 0,3% para o placebo. Para mais informações ver abaixo a secção fratura dos ossos.

^f A poliúria ou polaquiúria inclui os termos poliúria, polaquiúria, urgência miccional, noctúria e aumento do volume urinário.

^g A candidíase vulvovaginal inclui os termos candidíase vulvovaginal, infeção micótica vulvovaginal, vulvovaginite, infeção vaginal, vulvite e infeção fúngica genital.

^h A balanite ou balanopostite inclui os termos balanite, balanopostite, balanite por candida e infeção fúngica genital.

ⁱ O aumento percentual médio desde a avaliação inicial para canagliflozina 100 mg e 300 mg *versus* placebo foi respetivamente, 3,4% e 5,2% *versus* 0,9% colesterol total; 9,4% e 10,3% *versus* 4,0% colesterol HDL; 5,7% e 9,3% *versus* 1,3% colesterol LDL; 2,2% e 4,4% *versus* 0,7% colesterol não-HDL; 2,4% e 0,0% *versus* 7,6% triglicéridos.

^j As alterações médias no hematócrito desde a avaliação inicial foram de 2,4% e 2,5% para canagliflozina 100 mg e 300 mg respetivamente, comparado com 0,0% para o placebo.

^k As alterações percentuais médias da creatinina desde a avaliação inicial foram de 2,8% e 4,0% para canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 1,5 % para o placebo.

^l As alterações percentuais médias de azoto ureico sérico desde a avaliação inicial foram de 17,1% e 18,0% para canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 2,7% para o placebo.

^m As alterações percentuais médias de potássio no sangue desde a avaliação inicial foram de 0,5% e 1,0% para canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 0,6% para o placebo.

ⁿ As alterações percentuais médias de fosfato sérico desde a avaliação inicial foram de 3,6 % e 5,1 % para canagliflozina 100 mg e 300 mg, comparado com 1,5 % para o placebo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas relacionadas com a depleção de volume

Na análise agrupada dos quatro estudos controlados com placebo, com duração de 26 semanas, a incidência de todas as reações adversas relacionadas com a depleção de volume (ex. tonturas posturais, hipotensão ortostática, hipotensão, desidratação e síncope) foi de 1,2% para 100 mg de canagliflozina, 1,3% para 300 mg de canagliflozina e 1,1% para o placebo. A incidência com o tratamento com canagliflozina nos dois estudos com controlos ativos foi similar à dos comparadores.

No estudo cardiovascular dedicado, no qual os doentes eram, de um modo geral, mais velhos com uma maior taxa de complicações devido à diabetes, as incidências de reações adversas relacionadas com a depleção de volume foram de 2,8% com 100 mg de canagliflozina, 4,6% com 300 mg de canagliflozina e 1,9% com placebo.

Para avaliar os fatores de risco para estas reações adversas, foi realizada uma análise agrupada mais alargada (N = 9.439) de doentes de oito estudos controlados, de fase 3, que incluíram ambas as doses de canagliflozina. Nesta análise agrupada, os doentes com diuréticos da ansa, doentes com uma TFGe basal de 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², e doentes com idade ≥ 75 anos apresentaram, de um modo geral, maior incidência destas reações adversas. Para os doentes com diuréticos da ansa, as incidências foram de 3,2% com 100 mg de canagliflozina e 8,8% com 300 mg de canagliflozina em comparação com 4,7% no grupo de controlo. Para doentes com uma TFGe basal de 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², as incidências foram de 4,8% com 100 mg de canagliflozina e 8,1% com 300 mg de canagliflozina em comparação com 2,6% no grupo de controlo. Em doentes com idade ≥ 75 anos, as incidências foram de 4,9% com 100 mg de canagliflozina e 8,7% com 300 mg de canagliflozina em comparação com 2,6% no grupo de controlo (ver secções 4.2 e 4.4).

No estudo cardiovascular dedicado e na análise agrupada alargada, as descontinuações devido a reações adversas relacionadas com a depleção de volume e reações adversas graves relacionadas com a depleção de volume não aumentaram com canagliflozina.

Hipoglicemia em terapêutica de associação com insulina ou secretagogos de insulina

A frequência de hipoglicemia foi baixa (aproximadamente de 4%) entre os grupos de tratamento, incluindo o placebo, quando utilizada em monoterapia ou em terapêutica de associação com a metformina. Quando a canagliflozina foi associada à terapêutica com insulina, observou-se hipoglicemia em 49,3%, 48,2% e 36,8% dos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia, 300 mg de canagliflozina uma vez por dia e placebo, respetivamente, tendo ocorrido hipoglicemia grave em 1,8%, 2,7% e 2,5% dos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia, 300 mg de canagliflozina por dia e placebo, respetivamente. Quando canagliflozina foi associada à terapêutica com sulfonilureia, observou-se hipoglicemia em 4,1%, 12,5% e 5,8% dos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia, 300 mg de canagliflozina uma vez por dia e placebo, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.5).

Infeções micóticas genitais

A candidíase vulvovaginal (incluindo a vulvovaginite e infeção vulvovaginal micótica) foi notificada em 10,4% e 11,4% dos doentes do sexo feminino tratados com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia e 300 mg de canagliflozina uma vez por dia, respetivamente, em comparação com 3,2% nos doentes do sexo feminino tratados com placebo. A maioria das notificações de candidíase vulvovaginal ocorreu durante os primeiros quatro meses de tratamento com canagliflozina. Entre os doentes do sexo feminino a tomar canagliflozina, 2,3% sofreram mais do que uma infeção. De um modo geral, 0,7% de todos os doentes do sexo feminino descontinuaram o tratamento com canagliflozina devido a candidíase vulvovaginal (ver secção 4.4).

A balanite ou balanopostite por *Candida* foi notificada em 4,2% e 3,7% dos doentes do sexo masculino tratados com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia e 300 mg de canagliflozina uma

vez por dia, respetivamente, em comparação com 0,6% nos doentes do sexo masculino tratados com placebo. Entre os doentes do sexo masculino a tomar canagliflozina, 0,9% sofreram mais do que uma infeção. De um modo geral, 0,5% dos doentes do sexo masculino descontinuaram o tratamento com canagliflozina devido a balanite ou balanopostite por candida. Em casos raros, foi notificada fimose e, por vezes, foi realizada a circuncisão (ver secção 4.4).

Infeções do trato urinário

As infeções do trato urinário foram notificadas mais frequentemente com 100 mg e 300 mg de canagliflozina (5,9% *versus* 4,3%, respetivamente) em comparação com 4,0% com placebo. A maioria das infeções foi ligeira a moderada, sem aumento na ocorrência de reações adversas graves. Os indivíduos responderam aos tratamentos de referência continuando o tratamento com canagliflozina.

Fratura óssea

Num estudo cardiovascular com 4.327 doentes com alto risco de doença cardiovascular, as taxas de incidência de fratura nos ossos foi de 1.6, 1.6 e 1.1 anos por 100 doentes expostos a canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg e placebo, respetivamente, com uma tendência de ocorrência inicial de fraturas nas primeiras 26 semanas de terapêutica. Em outros estudos de diabetes tipo 2 com canagliflozina, que envolveram uma população de aproximadamente 5.800 doentes, não foi observada uma diferença no risco de fratura relativamente ao controlo. Após 104 semanas de tratamento, a canagliflozina não afetou, de forma adversa, a densidade mineral do osso.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Numa análise agrupada de oito estudos controlados com placebo e com controlo ativo, o perfil de segurança nos doentes idosos foi geralmente consistente com o de doentes mais novos. Os doentes com idade ≥ 75 anos apresentaram uma incidência superior de reações adversas relacionadas com a depleção do volume (tais como tonturas posturais, hipotensão ortostática, hipotensão) com incidências de 4,9%, 8,7% e 2,6% no grupo de 100 mg de canagliflozina uma vez por dia, 300 mg de canagliflozina uma vez por dia e no grupo de controlo, respetivamente. Foram notificadas reduções na TFGe (-3,6% e -5,2%) com 100 mg de canagliflozina e 300 mg de canagliflozina, respetivamente, em comparação com o grupo de controlo (-3,0%) (ver secções 4.2 e 4.4).

Metformina

A tabela 2 apresenta as reações adversas por CSO e frequência notificadas em doentes que receberam metformina em monoterapia e que não foram observados em doentes a receber canagliflozina. As categorias de frequência são baseadas na informação disponível no Resumo das Características do Medicamento metformina.

Tabela 2: Frequência das reações adversas com metformina identificadas a partir de ensaios clínicos e de dados de pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos Frequência	Reação adversa
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Muito raros	Acidose láctica, Deficiência em vitamina B ₁₂ ^a
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Frequentes	Alterações do paladar
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Muito frequentes	Sintomas gastrointestinais ^b
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Muito raros	Eritema, Prurido, Urticária
<i>Afeções hepatobiliares</i>	
Muito raros	Alteração dos resultados do teste da função hepática, hepatite

-
- ^a O tratamento prolongado com metformina foi associado a uma diminuição da absorção da vitamina B₁₂, que pode muito raramente resultar numa deficiência clinicamente significativa de vitamina B₁₂ (ex. anemia megaloblástica).
- ^b Os sintomas gastrointestinais, tais como: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite, ocorrem mais frequentemente durante o início da terapêutica e desaparecem espontaneamente na maioria dos casos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Canagliflozina

Doses únicas de até 1.600 mg de canagliflozina em indivíduos saudáveis e 300 mg de canagliflozina, duas vezes ao dia, durante 12 semanas em doentes com diabetes tipo 2 foram geralmente bem toleradas.

Metformina

A hipoglicémia não foi observada com doses de cloridrato de metformina até 85 g. Contudo, ocorreu acidose láctica em determinadas circunstâncias. Uma sobredosagem elevada de metformina ou riscos concomitantes podem causar acidose láctica. A acidose láctica é considerada uma emergência médica e deve ser tratada em meio hospitalar. A hemodiálise é o método mais eficaz para remover o lactato e a metformina.

Tratamento

Em caso de sobredosagem com Vokanamet, é razoável utilizar as medidas de suporte habituais, por ex. remoção do material não absorvido do trato gastrointestinal, monitorização clínica e aplicação de medidas clínicas, conforme adequado para o estado clínico do doente. A hemodiálise é o método mais eficaz para remover o lactato e a metformina. A canagliflozina foi removida de forma insignificante durante uma sessão de 4 horas de hemodiálise. Não é expectável que a canagliflozina seja removida por hemodiálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos usados na diabetes, associações de fármacos hipoglicemiantes orais. Código ATC: A10BD16.

Mecanismo de ação

Vokanamet combina dois medicamentos hipoglicemiantes orais com mecanismos de ação diferentes e complementares, tendo em vista a melhoria do controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 2: a canagliflozina, um inibidor do transportador SGLT2 e o cloridrato de metformina, um membro da classe das biguanidas.

CANAGLIFLOZINA

O transportador SGLT2, expresso nos túbulos renais proximais, é responsável pela maioria da reabsorção da glicose filtrada a partir do lúmen tubular. Os doentes com diabetes têm demonstrado ter uma reabsorção renal de glicose elevada, o que pode contribuir para as concentrações sanguíneas de

glicose persistentemente elevadas. A canagliflozina é um inibidor oral ativo do SGLT2. Ao inibir o SGLT2, a canagliflozina reduz a reabsorção da glicose filtrada e diminui o limiar renal de glicose (LR_G), aumentando, desta forma, a EUG e diminuindo as concentrações elevadas de glicose plasmática através deste mecanismo independente da insulina em doentes com diabetes tipo 2. A EUG aumentada com a inibição do SGLT2 também se traduz numa diurese osmótica, com o efeito diurético a originar uma redução na tensão arterial sistólica; o aumento da EUG resulta numa perda de calorías e assim numa redução do peso corporal, tal como foi demonstrado em estudos com doentes com diabetes tipo 2.

A ação da canagliflozina para aumentar a EUG reduzindo diretamente a glicose plasmática é independente da insulina. Foi observada uma melhoria no modelo de avaliação da hemostase para a função das células beta (células beta HOMA) e uma melhoria na resposta de secreção de insulina por células-beta em resposta a uma refeição mista, em ensaios clínicos com canagliflozina.

Em estudos de fase 3, a administração pré-prandial de 300 mg de canagliflozina proporcionou uma maior redução na excursão pós-prandial da glicose do que a dose de 100 mg. Este efeito com a dose de 300 mg de canagliflozina pode, em parte, ser devido à inibição local do SGLT1 intestinal (um importante transportador intestinal de glicose) relacionada com concentrações elevadas transitórias de canagliflozina no lúmen intestinal antes da absorção do medicamento (a canagliflozina é um inibidor de baixa potência do transportador SGLT1). Estudos demonstraram que não existe má absorção de glicose com canagliflozina.

METFORMINA

A metformina é uma biguanida com efeitos anti-hiperglicemiantes que reduz a glicose plasmática basal e pós-prandial. Não estimula a secreção da insulina, pelo que não induz hipoglicemia.

A metformina pode atuar através de três mecanismos:

- por redução da produção de glicose hepática inibindo a gluconeogénese e a glicogenólise;
- no músculo, aumentando modestamente a sensibilidade à insulina, melhorando a captação e utilização de glicose periférica;
- e retardando a absorção intestinal da glicose.

A metformina estimula a síntese do glicogénio intracelular atuando sobre a glicogénio sintase. A metformina aumenta a capacidade de transporte dos transportadores de membrana da glicose GLUT-1 e GLUT-4.

No ser humano, independentemente da sua ação sobre a glicemia, a metformina exerce efeitos favoráveis no metabolismo dos lípidos. Este facto foi demonstrado com doses terapêuticas em estudos clínicos controlados, realizados a médio ou a longo prazo: a metformina reduz os níveis de colesterol total, C-LDL e triglicéridos.

Efeitos farmacodinâmicos da canagliflozina

Foram observadas reduções dependentes da dose no LR_G e aumentos da EUG após doses orais únicas e múltiplas de canagliflozina em doentes com diabetes tipo 2. A partir de um valor inicial de LR_G de, aproximadamente, 13 mmol/l, foi observada uma supressão máxima do LR_G médio a 24 horas com uma dose diária de 300 mg para, aproximadamente, 4 mmol/l a 5 mmol/l em doentes com diabetes tipo 2 em estudos de Fase 1, sugerindo um risco reduzido de hipoglicemia induzida pelo tratamento. As reduções no LR_G conduziram a um aumento na EUG em indivíduos com diabetes tipo 2 tratados quer com 100 mg quer com 300 mg de canagliflozina, situando-se num intervalo entre 77 g/dia e 119 g/por dia em todos os estudos de fase 1; a EUG observada traduz-se numa perda de 308 kcal/dia e 476 kcal/por dia. As reduções no LR_G e os aumentos na EUG foram mantidos durante um período de tratamento de 26 semanas em doentes com diabetes tipo 2. Foram observados aumentos moderados (geralmente < 400 ml a 500 ml) no volume diário de urina que atenuaram ao longo de vários dias de tratamento. A excreção de ácido úrico urinário aumentou de forma transitória devido à canagliflozina (aumentou em 19% comparativamente com o nível basal no dia 1 e depois atenuou para 6% no dia 2 e

1% no dia 13). Isto foi acompanhado por uma redução sustentada na concentração de ácido úrico sérico de aproximadamente 20%.

Eficácia e segurança clínicas

A administração concomitante de canagliflozina e metformina foi estudada em doentes com diabetes tipo 2 não controlados de forma adequada com metformina isoladamente ou em associação com outros medicamentos hipoglicemiantes.

Não foram realizados estudos clínicos de eficácia com Vokanamet. Todavia, foi demonstrada a bioequivalência de Vokanamet com a canagliflozina e metformina tomadas concomitantemente em comprimidos separados.

CANAGLIFLOZINA

Um total de 10.285 doentes com diabetes tipo 2 participaram em nove estudos de eficácia e segurança, controlados e em dupla ocultação, realizados para avaliar os efeitos de canagliflozina no controlo da glicemia, incluindo 5.151 doentes tratados com canagliflozina em associação com metformina. A distribuição racial dos doentes foi 72% de caucasianos, 16% de asiáticos, 4% de negros e 8% de outros grupos. 16% dos doentes eram hispânicos. Aproximadamente 58% dos doentes eram do sexo masculino. Os doentes tinham uma idade média global de 59,6 anos (desde os 21 anos até aos 96 anos), com 3.082 doentes com idade ≥ 65 anos e 510 doentes com idade ≥ 75 anos. 58% dos doentes tinham um índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m².

Estudos controlados com placebo

A canagliflozina foi estudada em terapêutica dupla com metformina, terapêutica dupla com sulfonilureia, terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia, terapêutica tripla com metformina e pioglitazona, como terapêutica de associação com insulina e em monoterapia (tabela 3). De um modo geral, a canagliflozina produziu resultados clínicos e estatisticamente significativos ($p < 0,001$) no controlo da glicemia, incluindo na hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), na percentagem de doentes a atingirem HbA_{1c} $< 7\%$, na alteração dos valores basais de glicose plasmática em jejum (GPI) e na glicose pós-prandial às 2 horas (GPP) em comparação com o placebo. Adicionalmente, foram observadas reduções no peso corporal e na tensão arterial sistólica em comparação com o placebo.

Tabela 3: Resultados de eficácia de estudos clínicos controlados com placebo^a

	Terapêutica dupla com metformina (26 semanas)		Placebo + metformina (N = 183)
	Canagliflozina + metformina 100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	7,94	7,95	7,96
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,79	-0,94	-0,17
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	88,7	85,4	86,7
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-3,7	-4,2	-1,2
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c

Terapêutica tripla com metformina e sulfonilureia (26 semanas)			
	Canagliflozina + metformina e sulfonilureia		Placebo + metformina e sulfonilureia (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,13	8,13	8,12
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,85	-1,06	-0,13
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	93,5	93,5	90,8
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,1	-2,6	-0,7
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Terapêutica em associação com insulina^d (18 semanas)			
	Canagliflozina + insulina		Placebo + insulina (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,33	8,27	8,20
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,63	-0,72	0,01
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	96,9	96,7	97,7
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-1,8	-2,3	0,1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 97,5%)	-1,9 ^b (-2,2; 1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a População de intenção-de-tratar utilizando a última observação em estudo antes da terapêutica glicémica de resgate.

^b p < 0,001 em comparação com placebo.

^c Não aplicável.

^d Canagliflozina como terapêutica de associação com insulina (com ou sem outros medicamentos hipoglicemiantes).

Além dos estudos acima apresentados, os resultados de eficácia na glicemia observados no subestudo da terapêutica dupla de 18 semanas com sulfonilureia e da terapêutica tripla de 26 semanas com metformina e pioglitazona foram geralmente comparáveis com os observados noutros estudos.

Um estudo dedicado demonstrou que a administração concomitante de 50 mg e 150 mg de canagliflozina, administrados duas vezes por dia, como terapêutica dupla com metformina produziu resultados clínicos e estatisticamente significativos relativamente ao placebo no controlo da glicemia, incluindo na HbA_{1c}, na percentagem de doentes a atingir HbA_{1c} < 7 %, na alteração dos valores basais de GPJ, e nas reduções no peso corporal conforme demonstrado na tabela 4.

Tabela 4: Resultados de eficácia de estudos clínicos controlados com placebo de canagliflozina administrada duas vezes por dia^a

	Canagliflozina		Placebo (N = 93)
	50 mg duas vezes por dia (N = 93)	150 mg duas vezes por dia (N = 93)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	7,63	7,53	7,66

Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,45	-0,61	-0,01
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	90,59	90,44	90,37
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,8	-3,2	-0,6
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a População de intenção-de-tratar utilizando a última observação em estudo.

^b p < 0,001 em comparação com placebo.

^c Não aplicável.

^d p = 0.013 em comparação com placebo.

Estudos com controlo ativo

A canagliflozina foi comparada com a glimepirida em terapêutica dupla com metformina e comparada com a sitagliptina em terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia (tabela 5). A dose de 100 mg de canagliflozina, um vez por dia, em terapêutica dupla com metformina produziu reduções semelhantes na HbA_{1c} relativamente ao nível basal, e a dose de 300 mg produziu reduções superiores (p < 0,05) na HbA_{1c} em comparação com a glimepirida, demonstrando, desta forma, a não inferioridade. Uma menor proporção de doentes em tratamento com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia (5,6%) e 300 mg de canagliflozina uma vez por dia (4,9%) sofreram pelo menos um episódio/acontecimento de hipoglicemia durante as 52 semanas de tratamento em comparação com o grupo que recebeu glimepirida (34,2%). Num estudo que comparou 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, com 100 mg de sitagliptina em terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia, a canagliflozina demonstrou ser não inferior (p < 0,05) e uma redução superior (p < 0,05) da HbA_{1c} relativamente à sitagliptina. A incidência de episódios/eventos de hipoglicemia com 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, e 100 mg de sitagliptina foi de 40,7% e 43,2%, respetivamente. Foram também observadas melhorias significativas no peso corporal e reduções da tensão arterial sistólica em comparação com a glimepirida e a sitagliptina.

Tabela 5: Resultados de eficácia de estudos clínicos com controlo ativo^a

Em comparação com glimepirida na forma de terapêutica dupla com metformina (52 semanas)			
	Canagliflozina + metformina		Glimepirida (titulada) + metformina (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	7,78	7,79	7,83
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,82	-0,93	-0,81
Diferença em relação a glimepirida (média ajustada) (IC 95%)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	86,8	86,6	86,6
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-4,2	-4,7	1,0
Diferença em relação a glimepirida (média ajustada) (IC 95%)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c

Em comparação com sitagliptina na forma de terapêutica tripla com metformina e sulfonilureia (52 semanas)		
	300 mg de Canagliflozina + metformina e sulfonilureia (N = 377)	100 mg de Sitagliptina + metformina e sulfonilureia (N = 378)
HbA_{1c} (%)		
Valores basais (média)	8,12	8,13
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-1,03	-0,66
Diferença em relação a sitagliptina (média ajustada) (IC 95%)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Peso corporal		
Valores basais (média) em kg	87,6	89,6
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,5	0,3
Diferença em relação a sitagliptina (média ajustada) (IC 95%)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c

^a População de intenção-de-tratar utilizando a última observação em estudo antes da terapêutica glicémica de resgate.

^b p < 0,05

^c Não aplicável.

^d p < 0,001.

Populações especiais

Em dois estudos realizados em populações especiais (doentes idosos e doentes com ou em risco elevado de doença cardiovascular), a canagliflozina foi adicionada ao tratamento estável atualmente realizado pelo doente para a diabetes (dieta, monoterapia ou terapêutica de associação).

Doentes idosos

Um total de 714 doentes com idade ≥ 55 anos a ≤ 80 anos (227 doentes com 65 anos a < 75 anos e 46 doentes com 75 anos a ≤ 80 anos) com controlo inadequado da glicemia a receber tratamento para a diabetes (medicamentos hipoglicemiantes e/ou dieta e exercício) participaram num estudo controlado com placebo, em dupla-ocultação, com duração de 26 semanas. Foram observadas alterações estatisticamente significativas (p < 0,001) dos valores basais de HbA_{1c} em comparação com o placebo de -0,57% e -0,70% para as doses de 100 mg, uma vez por dia, e 300 mg, uma vez por dia, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.8).

Glicemia em jejum

Em quatro estudos controlados com placebo, o tratamento com canagliflozina na forma de monoterapia ou terapêutica de associação com um ou dois hipoglicemiantes orais resultou em alterações médias na GPI, em relação ao nível basal, de -1,2 mmol/l a -1,9 mmol/l para 100 mg de canagliflozina, uma vez por dia, e -1,9 mmol/l a -2,4 mmol/l para 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, respetivamente, em comparação com o placebo. Estas reduções foram sustentadas ao longo do período de tratamento e foram quase máximas após o primeiro dia de tratamento.

Glicemia pós-prandial

Após uma refeição mista, a canagliflozina em monoterapia ou em terapêutica de associação com um ou dois medicamentos hipoglicemiantes orais reduziu a glicose pós-prandial (GPP) em relação ao nível basal, em -1,5 mmol/l a -2,7 mmol/l para 100 mg de canagliflozina, uma vez por dia, e -2,1 mmol/l a -3,5 mmol/l para 300 mg, uma vez por dia, respetivamente, em comparação com o placebo, devido às reduções na concentração de glicose pré-prandial e às reduzidas excursões de glicose pós-prandial.

Peso corporal

As doses de 100 mg e 300 mg de canagliflozina em monoterapia ou em terapêutica de associação dupla ou tripla com metformina, resultaram em reduções estatisticamente significativas na

percentagem de peso corporal às 26 semanas em comparação com o placebo. Em dois estudos de 52 semanas com controlo ativo, que compararam canagliflozina com a glimepirida e a sitagliptina, as reduções médias sustentadas e estatisticamente significativas na percentagem de peso corporal com canagliflozina em terapêutica de associação com metformina foram de -4,2% e -4,7% para 100 mg e 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, respetivamente, em comparação com a associação de glimepirida e metformina (1,0%) e -2,5% para 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, em associação com metformina e uma sulfonilureia em comparação com a sitagliptina em associação com metformina e uma sulfonilureia (0,3%).

Um subgrupo de doentes (N = 208) provenientes do estudo de terapêutica dupla com controlo ativo com metformina que foram submetidos a absorciometria de emissão dupla de raios X (DXA) e a tomografia computadorizada (TC) abdominal para avaliação da composição corporal, demonstrou que, aproximadamente, dois terços da perda de peso com canagliflozina foram devidos a perda de massa gorda com perdas semelhantes de gordura subcutânea visceral e abdominal. Duzentos e onze (211) doentes do estudo clínico com doentes idosos participaram num subestudo para análise da composição corporal utilizando a DXA. Isto demonstrou que, aproximadamente, dois terços da perda de peso associada com canagliflozina foi devido a perda de massa gorda em comparação com placebo. Não ocorreram alterações significativas na densidade óssea em regiões trabeculares e corticais.

Segurança cardiovascular

Foi realizada uma meta-análise intermédia pré-especificada dos acontecimentos cardiovasculares *major* atribuídos em estudos clínicos de fase 2 e de fase 3 em 9.632 doentes com diabetes tipo 2, incluindo 4.327 doentes (44,9%) com doença cardiovascular ou com risco elevado de doença cardiovascular que estivessem a participar num estudo cardiovascular em curso. A taxa de risco para o parâmetro de avaliação primário composto (tempo para o acontecimento de morte cardiovascular, AVC não fatal, enfarte do miocárdio não fatal e angina instável que requer hospitalização) para canagliflozina (ambas as doses agrupadas) *versus* a combinação de comparadores ativos e placebo foi de 0,91 (IC 95%: 0,68; 1,22); portanto, não houve evidência de um aumento do risco cardiovascular com canagliflozina em relação aos comparadores. A taxa de risco foi semelhante para as doses de 100 mg e 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia.

Tensão arterial

Numa análise de quatro estudos controlados com placebo com duração de 26 semanas (N = 2.313), o tratamento com 100 mg e 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, resultou em reduções médias na tensão arterial sistólica de -3,9 mmHg e -5,3 mmHg, respetivamente, em comparação com o placebo (-0,1 mmHg) e num efeito mais reduzido na tensão arterial diastólica com alterações médias para 100 mg e 300 mg de canagliflozina de -2,1 mmHg e -2,5 mmHg, respetivamente, em comparação com o placebo (-0,3 mmHg). Não se verificou qualquer alteração significativa na frequência cardíaca.

Doentes com valores basais de $HbA_{1c} > 10\%$ e $\leq 12\%$

Um subestudo de doentes com valores basais de $HbA_{1c} > 10\%$ e $\leq 12\%$ em monoterapia com canagliflozina resultou em reduções dos valores basais de HbA_{1c} (não ajustado com placebo) de -2,13% e -2,56% para 100 mg e 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, respetivamente.

METFORMINA

O estudo prospetivo aleatorizado (UKPDS) estabeleceu o benefício a longo prazo do controlo intensivo da glicemia na diabetes tipo 2. A análise dos resultados obtidos em doentes com excesso de peso tratados com metformina após insucesso da dieta isoladamente demonstrou:

- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer complicação relacionada com a diabetes no grupo da metformina (29,8 acontecimentos/1.000 doentes-anos) *versus* dieta isoladamente (43,3 acontecimentos/1.000 doentes-anos), $p = 0,0023$ e *versus* grupos tratados com uma associação com sulfonilureia e insulina em monoterapia (40,1 acontecimentos/1.000 doentes-anos), $p = 0,0034$;

- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer mortalidade relacionada com a diabetes: 7,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina, 12,7 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isoladamente, $p = 0,017$;
- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade global: 13,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina *versus* 20,6 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isoladamente, ($p = 0,011$) e *versus* 18,9 acontecimentos/1.000 doentes-anos nos grupos tratados com a associação com uma sulfonilureia e com insulina em monoterapia ($p = 0,021$);
- uma redução significativa do risco absoluto de enfarte do miocárdio: 11 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina, 18 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isoladamente, ($p = 0,01$).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com canagliflozina em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da diabetes tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

VOKANAMET

Os estudos de bioequivalência em indivíduos saudáveis demonstraram que Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg e 150 mg/1000 mg em comprimidos de associação são bioequivalentes à administração concomitante das doses correspondentes de canagliflozina e metformina em comprimidos separados.

A administração de Vokanamet 150 mg/1000 mg com alimentos não conduziu a alterações na exposição global à canagliflozina. Não ocorreram alterações na AUC da metformina; contudo, a concentração máxima plasmática média da metformina sofreu uma redução de 16% quando administrada com alimentos. Observou-se um atraso no tempo até à concentração máxima plasmática para ambos os componentes (2 horas para a canagliflozina e 1 hora para a metformina) em condições de jejum. Não é provável que as alterações sejam clinicamente relevantes. Uma vez que se recomenda a administração de metformina com a refeição para reduzir a incidência de reações adversas gastrointestinais, recomenda-se que Vokanamet seja tomado com uma refeição para reduzir a intolerabilidade gastrointestinal associada à metformina.

CANAGLIFLOZINA

As propriedades farmacocinéticas da canagliflozina são essencialmente similares em indivíduos saudáveis e doentes com diabetes tipo 2. Após a administração de uma dose única oral de 100 mg e 300 mg em indivíduos saudáveis, a canagliflozina foi rapidamente absorvida, com concentrações plasmáticas máximas (mediana da T_{max}) a ocorrerem 1 hora a 2 horas após a dose. A C_{max} plasmática e a AUC da canagliflozina aumentaram de uma forma proporcional à dose desde os 50 mg até aos 300 mg. A semivida ($t_{1/2}$) de eliminação aparente (expressa na forma de média \pm desvio padrão) foi de $10,6 \pm 2,13$ horas e de $13,1 \pm 3,28$ horas para as doses de 100 mg e 300 mg, respetivamente. O estado estacionário foi atingido após 4 a 5 dias de doses únicas diárias com 100 mg a 300 mg de canagliflozina. A canagliflozina não exhibe uma farmacocinética dependente do tempo, e acumulou-se no plasma até 36% após doses múltiplas de 100 mg e 300 mg.

Absorção

A biodisponibilidade oral média absoluta da canagliflozina é de, aproximadamente, 65%. A ingestão simultânea de uma refeição com alto teor em gordura com a canagliflozina não produziu efeito na farmacocinética da canagliflozina; portanto, a canagliflozina pode ser tomada com ou sem alimentos (ver secção 4.2).

Distribuição

O volume médio de distribuição (V_d) em estado estacionário da canagliflozina após uma única perfusão intravenosa em indivíduos saudáveis foi de 119 litros, o que sugere uma distribuição extensa nos tecidos. A canagliflozina liga-se de forma extensa às proteínas plasmáticas (99%), maioritariamente à albumina. A ligação às proteínas plasmáticas é independente das concentrações plasmáticas de canagliflozina. A ligação às proteínas plasmáticas não é alterada de forma significativa em doentes com compromisso renal ou compromisso hepático.

Biotransformação

A O-glucuronidação é a principal via metabólica de eliminação da canagliflozina, a qual é principalmente glucoronizada pelo UGT1A9 e UGT2B4 em dois metabolitos o-glucoronidos inativos. O metabolismo (oxidativo) da canagliflozina mediado pelo CYP3A4 é mínimo (aproximadamente 7%) em seres humanos.

Em estudos *in vitro*, a canagliflozina não inibiu o citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ou CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, nem induziu o CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 em concentrações superiores às terapêuticas. Não foram observados efeitos clinicamente relevantes *in vivo* no CYP3A4 (ver secção 4.5).

Eliminação

Após administração de uma dose única oral de [14 C]canagliflozina em indivíduos saudáveis, 41,5%, 7,0%, e 3,2% da dose radioativa administrada foi recuperada nas fezes na forma de canagliflozina, de um metabolito hidroxilado e de um metabolito o-glucoronido, respetivamente. A circulação enterohepática da canagliflozina foi insignificante.

Aproximadamente 33% da dose radioativa administrada foi excretada na urina, maioritariamente na forma de metabolitos o-glucoronidos (30,5%). Menos de 1% da dose foi excretada na urina na forma de canagliflozina inalterada. A depuração renal das doses de 100 mg e 300 mg de canagliflozina situou-se entre 1,30 ml/min e 1,55 ml/min.

A canagliflozina é uma substância de baixa depuração, com uma depuração sistémica média de, aproximadamente, 192 ml/min em indivíduos saudáveis após administração intravenosa.

Populações especiais

Doentes com compromisso renal

Um estudo de dose única e aberto, avaliou a farmacocinética de 200 mg de canagliflozina em indivíduos com vários graus de compromisso renal (classificados utilizando a CrCl baseada na equação Cockcroft-Gault) em comparação com indivíduos saudáveis. O estudo incluiu 8 indivíduos com função renal normal ($CrCl \geq 80$ ml/min), 8 indivíduos com compromisso renal ligeiro ($CrCl$ de 50 ml/min a < 80 ml/min), 8 indivíduos com compromisso renal moderado ($CrCl$ de 30 ml/min a < 50 ml/min) e 8 indivíduos com compromisso renal grave ($CrCl < 30$ ml/min), bem como 8 indivíduos com doença renal terminal (DRT) em hemodiálise.

A C_{max} de canagliflozina foi aumentada moderadamente em 13%, 29% e 29% em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente, mas não em indivíduos em hemodiálise. Em comparação com indivíduos saudáveis, a AUC plasmática da canagliflozina aumentou em aproximadamente 17%, 63% e 50% em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente, mas foi semelhante para indivíduos com DRT e indivíduos saudáveis.

A canagliflozina foi removida por hemodiálise de forma insignificante.

Doentes com compromisso hepático

Em relação a indivíduos com função hepática normal, as razões da média geométrica para a C_{\max} e AUC_{∞} de canagliflozina foram de 107% e 110%, respetivamente, em indivíduos com classe Child-Pugh A (compromisso hepático ligeiro) e 96% e 111%, respetivamente, em indivíduos com classe Child-Pugh B (compromisso hepático moderado) após administração de uma única dose de 300 mg de canagliflozina.

Estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas.

Idosos (≥ 65 anos de idade)

A idade não teve qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética de canagliflozina, tendo por base uma análise farmacocinética da população (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

População pediátrica

Não foram realizados estudos que caracterizem a farmacocinética da canagliflozina em doentes pediátricos.

Outras populações especiais

Farmacogenética

A UGT1A9 e UGT2B4 são ambas sujeitas a polimorfismo genético. Numa análise agrupada de dados clínicos, foram observados aumentos na AUC da canagliflozina de 26% em transportadores de UGT1A9*1/*3 e de 18% em transportadores de UGT2B4*2/*2, respetivamente. Não se espera que estes aumentos na exposição à canagliflozina sejam clinicamente relevantes. O efeito da homozigotia (UGT1A9*3/*3, frequência < 0,1%) é provavelmente mais marcado, no entanto, não foi estudado.

O sexo, raça/etnia ou índice de massa corporal não tiveram qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética da canagliflozina, tendo por base uma análise farmacocinética da população.

METFORMINA

Absorção

Após uma dose oral de cloridrato de metformina em comprimidos, a C_{\max} é atingida em aproximadamente 2,5 h (t_{\max}). A biodisponibilidade absoluta de 500 mg ou 850 mg de cloridrato de metformina em comprimido é de aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%.

Após administração oral, a absorção da metformina é saturável e incompleta. Presume-se que a farmacocinética da absorção da metformina é não linear.

Com as doses e regimes posológicos recomendados de metformina, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas dentro de 24-48 h, sendo geralmente inferiores a 1 µg/ml. Em ensaios clínicos controlados verificou-se que as C_{\max} não excederam 5 µg/ml, mesmo nas doses máximas.

Os alimentos reduzem o grau de absorção da metformina atrasando-a ligeiramente. Após a administração de uma dose de 850 mg em comprimido, observou-se um pico da concentração plasmática 40% menor, uma redução de 25% da AUC e um prolongamento de 35 min do tempo até ao pico da concentração plasmática. Desconhece-se a relevância clínica desta diminuição.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável. A metformina distribui-se pelos eritrócitos. O pico sanguíneo é inferior ao pico plasmático, verificando-se aproximadamente ao mesmo tempo. Os eritrócitos representam, muito provavelmente, um compartimento de distribuição secundário. O V_d situa-se entre 63-276 l.

Biotransformação

A metformina é excretada sob forma inalterada na urina. Não foram identificados quaisquer metabolitos no ser humano.

Eliminação

A depuração renal da metformina é > 400 ml/min, indicando que o cloridrato de metformina é eliminado por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a semivida de eliminação terminal aparente é de aproximadamente 6,5 h.

Nos casos em que a função renal se encontra diminuída, a redução da depuração renal é proporcional à da creatinina, pelo que a semivida de eliminação é prolongada, dando origem a um aumento dos níveis plasmáticos de metformina.

População pediátrica

Estudo de dose única: Após doses únicas de 500 mg de cloridrato de metformina, os doentes pediátricos apresentaram um perfil farmacocinético semelhante ao observado nos doentes saudáveis.

Estudo de dose múltipla: Os dados restringem-se a um único estudo. Após doses repetidas de 500 mg, duas vezes por dia, durante 7 dias em doentes pediátricos, o pico da C_{max} e a AUC_{0-t} reduziram em, aproximadamente, 33% e 40%, respetivamente, em comparação com doentes diabéticos que receberam doses repetidas de 500 mg, duas vezes por dia, durante 14 dias. Como a dose é titulada individualmente com base no controlo glicémico, estes dados apresentam uma relevância clínica limitada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Canagliflozina

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

A canagliflozina não demonstrou efeitos na fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos com exposições até 19 vezes a dose máxima recomendada em humanos (DMRH).

Num estudo de desenvolvimento embrio-fetal realizado em ratos foram observados atrasos na ossificação dos ossos metatársicos com exposições sistémicas 73 vezes e 19 vezes superiores às exposições das doses clínicas de 100 mg e 300 mg. Desconhece-se se os atrasos na ossificação podem ser atribuídos aos efeitos da canagliflozina na homeostase do cálcio observados em ratos adultos.

Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, a administração de canagliflozina em ratos fêmea desde o dia 6 de gestação até ao dia 20 de lactação resultou numa diminuição do peso corporal nas crias machos e fêmeas com doses tóxicas maternas > 30 mg/kg/dia (exposição $\geq 5,9$ vezes a exposição humana de canagliflozina na DMRH). A toxicidade materna foi limitada à diminuição do aumento do peso corporal.

Um estudo realizado em ratos jovens aos quais foi administrada canagliflozina desde o dia 1 até ao dia 90 pós-parto não revelou maior sensibilidade comparativamente aos efeitos observados em ratos adultos. Contudo, foi observada dilatação da pelve renal com um *No Observable Effect Level* (NOEL) em exposições 2,4 vezes e 0,6 vezes superiores às exposições das doses clínicas de 100 mg e 300 mg, respetivamente, e não foi completamente reversível no período de recuperação de aproximadamente 1 mês. Os resultados renais persistentes em ratos jovens podem ser provavelmente atribuídos à reduzida capacidade do rim em desenvolvimento para controlar o aumento de volume de urina induzido pela canagliflozina, uma vez que a maturação funcional dos rins dos ratos continua até às 6 semanas de idade.

A canagliflozina não aumentou a incidência de tumores em ratinhos machos e fêmeas num estudo de 2 anos realizado com doses de 10, 30 e 100 mg/kg. A dose mais elevada de 100 mg/kg originou até 14 vezes a dose clínica de 300 mg, tendo por base a exposição da AUC. A canagliflozina aumentou a incidência de tumores nas células testiculares de Leydig em ratos machos com todas as doses testadas (10, 30 e 100 mg/kg); a dose mais baixa de 10 mg/kg é de aproximadamente 1,5 vezes a dose clínica de 300 mg, tendo por base a exposição da AUC. As doses mais elevadas de canagliflozina (100 mg/kg) em ratos machos e fêmeas aumentaram a incidência de feocromocitomas e tumores tubulares renais. Tendo por base a exposição da AUC, o NOEL de 30 mg/kg/dia para o feocromocitoma e para tumores tubulares renais é cerca de 4,5 vezes a exposição à dose clínica diária de 300 mg. Tendo como base os estudos pré-clínicos e clínicos mecanísticos, os tumores das células de Leydig, os tumores tubulares renais e os feocromocitomas são considerados específicos para os ratos. Os tumores tubulares renais e os feocromocitomas em ratos induzidos pela canagliflozina, parecem ser causados pela má absorção de hidratos de carbono como consequência da atividade inibidora da SGLT1 intestinal da canagliflozina no intestino dos ratos; estudos clínicos mecanísticos não demonstraram má absorção de hidratos de carbono nos seres humanos em doses de canagliflozina até 2 vezes a dose clínica máxima recomendada. Os tumores das células de Leydig estão associados a um aumento da hormona luteinizante (LH), o qual é um mecanismo conhecido para a formação de tumores de células de Leydig nos ratos. Num estudo clínico de 12 semanas, a LH não estimulada não aumentou em doentes do sexo masculino tratados com canagliflozina.

Metformina

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e fertilidade.

Avaliação do Risco Ambiental: não se antecipa um impacto ambiental devido à utilização clínica de qualquer uma das substâncias ativas que compõem Vokanamet, a canagliflozina e a metformina.

Canagliflozina/Metformina

Num estudo sobre o desenvolvimento embrio-fetal realizado em ratos, a metformina isoladamente (300 mg/kg/dia) causou ossificação ausente/incompleta, enquanto que a canagliflozina isoladamente (60 mg/kg/dia) não teve efeitos. Quando a canagliflozina/metformina foi administrada a 60/300 mg/kg/dia (níveis de exposição 11 e 13 vezes a exposição clínica para a canagliflozina e metformina, respetivamente, com doses de 300/2000 mg), os efeitos foram mais pronunciados em comparação com metformina isoladamente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Hipromelose
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

Revestimento por película

150 mg/1000 mg:
Macrogol (3350)
Álcool polivinílico
Talco

Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de HDPE com fecho resistente à abertura por crianças, com selagem por indução e exsicante. Os frascos contêm 20 ou 60 comprimidos revestidos por película.

Dimensões das embalagens:

1 x 20 comprimidos revestidos por película

1 x 60 comprimidos revestidos por película

180 (3 x 60) comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/918/010 (20 comprimidos)

EU/1/14/918/011 (60 comprimidos)

EU/1/14/918/012 (180 comprimidos)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de abril de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Italy

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.>

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vokanamet 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
Vokanamet 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película
Vokanamet 150 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
Vokanamet 150 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película
canagliflozina/cloridrato de metformina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém canagliflozina hemi-hidratada, equivalente a 50 mg de canagliflozina, e 850 mg de cloridrato de metformina.
Cada comprimido revestido por película contém canagliflozina hemi-hidratada, equivalente a 50 mg de canagliflozina, e 1000 mg de cloridrato de metformina.
Cada comprimido revestido por película contém canagliflozina hemi-hidratada, equivalente a 150 mg de canagliflozina, e 850 mg de cloridrato de metformina.
Cada comprimido revestido por película contém canagliflozina hemi-hidratada, equivalente a 150 mg de canagliflozina, e 1000 mg de cloridrato de metformina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

20 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película. Os componentes da embalagem múltipla não podem ser vendidos separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 comprimidos)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 comprimidos)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 comprimidos)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 comprimidos)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 comprimidos)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 comprimidos)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 comprimidos)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 comprimidos)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 comprimidos)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 comprimidos)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 comprimidos)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 comprimidos)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

vokanamet 50 mg/850 mg
vokanamet 50 mg/1000 mg
vokanamet 150 mg/850 mg
vokanamet 150 mg/1000 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Vokanamet 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
Vokanamet 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película
Vokanamet 150 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
Vokanamet 150 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película
canagliflozina/cloridrato de metformina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém canagliflozina hemi-hidratada, equivalente a 50 mg de canagliflozina, e 850 mg de cloridrato de metformina.
Cada comprimido revestido por película contém canagliflozina hemi-hidratada, equivalente a 50 mg de canagliflozina, e 1000 mg de cloridrato de metformina.
Cada comprimido revestido por película contém canagliflozina hemi-hidratada, equivalente a 150 mg de canagliflozina, e 850 mg de cloridrato de metformina.
Cada comprimido revestido por película contém canagliflozina hemi-hidratada, equivalente a 150 mg de canagliflozina, e 1000 mg de cloridrato de metformina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

20 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 comprimidos)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 comprimidos)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 comprimidos)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 comprimidos)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 comprimidos)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 comprimidos)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 comprimidos)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 comprimidos)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 comprimidos)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 comprimidos)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 comprimidos)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 comprimidos)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

RÓTULO (embalagem múltipla)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vokanamet 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
Vokanamet 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película
Vokanamet 150 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
Vokanamet 150 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película
canagliflozina/cloridrato de metformina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém canagliflozina hemi-hidratada, equivalente a 50 mg de canagliflozina, e 850 mg de cloridrato de metformina.
Cada comprimido revestido por película contém canagliflozina hemi-hidratada, equivalente a 50 mg de canagliflozina, e 1000 mg de cloridrato de metformina.
Cada comprimido revestido por película contém canagliflozina hemi-hidratada, equivalente a 150 mg de canagliflozina, e 850 mg de cloridrato de metformina.
Cada comprimido revestido por película contém canagliflozina hemi-hidratada, equivalente a 150 mg de canagliflozina, e 1000 mg de cloridrato de metformina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 180 (3 embalagens de 60) comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 comprimidos)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 comprimidos)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 comprimidos)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 comprimidos)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

vokanamet 50 mg/850 mg
vokanamet 50 mg/1000 mg
vokanamet 150 mg/850 mg
vokanamet 150 mg/1000 mg

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Vokanamet 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
Vokanamet 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película
Vokanamet 150 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
Vokanamet 150 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

canagliflozina/cloridrato de metformina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Vokanamet e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Vokanamet
3. Como tomar Vokanamet
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Vokanamet
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Vokanamet e para que é utilizado

Vokanamet contém duas substâncias ativas diferentes, a canagliflozina e a metformina. Estes são medicamentos que atuam em conjunto, de forma diferente, para baixar a glicose (açúcar) no sangue em adultos com diabetes tipo 2.

Este medicamento pode ser utilizado isoladamente ou pode ser adicionado a outros medicamentos que possa estar a utilizar para tratar a diabetes tipo 2 (tais como insulina, inibidores da DPP-4 [tais como sitagliptina, saxagliptina ou linagliptina], uma sulfonilureia [tais como glibenclamide ou gliclazida], ou pioglitazone) e que reduzem os níveis de açúcar no sangue. Poderá já estar a tomar um ou mais destes medicamentos para tratar a sua diabetes tipo 2. Vokanamet é utilizado quando o açúcar do seu sangue não pode ser adequadamente controlado pela metformina isoladamente ou juntamente com outros medicamentos para a diabetes. Se já está a tomar canagliflozina e metformina em comprimidos individuais, Vokanamet pode substituí-los em apenas um comprimido.

É importante que continue a seguir as recomendações do seu médico ou enfermeiro sobre a dieta e exercício.

O que é diabetes tipo 2?

A diabetes tipo 2 é uma doença na qual o corpo não produz insulina suficiente, e aquela que o corpo produz não atua bem como devia. O seu corpo também pode produzir demasiado açúcar. Quando isto acontece, o açúcar (glicose) acumula-se no sangue. Isto pode conduzir a problemas médicos graves, tais como doença do coração, doença dos rins, cegueira e amputação.

2. O que precisa de saber antes de tomar Vokanamet

Não tome Vokanamet:

- se tem alergia à canagliflozina, à metformina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- Se tem problemas nos rins ou fígado
- Se tem uma infeção grave
- Se perdeu muita água do seu corpo (desidratação), por ex. devido a diarreia grave e prolongada, ou se vomitou várias vezes seguidas
- Se tem pré-coma diabético
- Se tem cetoacidose diabética (uma complicação da diabetes com níveis elevados de açúcar no sangue, perda rápida de peso, sensação de mal-estar [náuseas] ou estar mal disposto [vómitos])
- Se teve recentemente um ataque cardíaco ou se tem problemas circulatórios graves, tais como “choque” ou dificuldades respiratórias
- Se consome uma grande quantidade de álcool (quer diariamente quer ocasionalmente)
- Se tem, ou teve recentemente insuficiência cardíaca.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento, e durante o tratamento:

- acerca do que pode fazer para prevenir a desidratação
- se tem diabetes tipo 1 (o seu corpo não produz nenhuma insulina). Vokanamet não deve ser utilizado para tratar esta doença.
- Se perder peso rapidamente, se sentir uma sensação de mal estar geral ou se se sentir doente, dor de estômago, sede excessiva, respiração rápida e profunda, confusão, sonolência ou cansaço involuntários, um cheiro doce ao respirar, um sabor doce ou metálico na boca ou um diferente odor na urina ou suor, entre em contato com um médico ou o hospital mais próximo imediatamente. Estes sintomas podem ser um sinal de "cetoacidose diabética" - um problema que você pode obter com a diabetes dado o aumento dos níveis de "corpos cetónicos" na sua urina ou sangue, detetado em testes. O risco de desenvolvimento de cetoacidose diabética pode ser aumentado em caso de jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, desidratação, redução súbita da dose de insulina, ou uma maior necessidade de insulina devido a uma grande cirurgia ou doença grave.
- se alguma vez teve doença do coração grave ou se teve um AVC
- se está a tomar medicamentos para diminuir a tensão arterial (anti-hipertensores) ou se alguma vez teve tensão arterial baixa (hipotensão). É fornecida informação adicional abaixo, em “Outros medicamentos e Vokanamet”.

Função renal

Os seus rins serão testados através de um teste sanguíneo antes de começar a tomar e enquanto estiver a tomar este medicamento.

Fique atento aos efeitos secundários

A acidose láctica é uma emergência médica e tem de ser tratada num hospital. Se sentir algum dos sinais de acidose láctica que inclui sensação de mal-estar (náuseas) ou estar mal disposto (vomitar), dor de estômago, fraqueza extrema, câibras musculares, perda de peso inexplicada, respiração rápida, ou sensação de frio ou desconforto, **pare imediatamente de tomar Vokanamet e contacte o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital mais próximo.** Ver secção 4.

Cirurgias e raios-X

Informe o seu médico se estiver a tomar Vokanamet e vai ser submetido a:

- uma cirurgia com anestesia geral, raquidiana ou peridural. Poderá ter que parar de tomar Vokanamet durante alguns dias antes e após a operação.
- um raio-X em que lhe seja injetado um meio de contraste. Terá que parar de tomar Vokanamet antes ou na altura da realização do raio-X e durante 2 ou mais dias após a sua realização. Antes de começar a tomar Vokanamet novamente, a sua função renal terá que ser analisada.

O seu médico irá decidir se precisa de tomar outros tratamentos para controlar o seu nível de açúcar no sangue enquanto não estiver a tomar Vokanamet. É importante que siga as instruções do seu médico de forma rigorosa.

Glicose na urina

Devido à forma como a canagliflozina funciona, a sua urina pode dar um resultado positivo para o açúcar (glicose) enquanto estiver a tomar este medicamento.

Crianças e adolescentes

Vokanamet não é recomendado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Vokanamet

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto deve-se ao facto deste medicamento poder afetar a forma como outros medicamentos funcionam. Além disso, alguns medicamentos podem afetar a forma como este medicamento funciona.

Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- insulina ou uma sulfonilureia (tais como glimepirida ou glipizida) para a diabetes– o seu médico pode querer reduzir a sua dose para evitar que o seu nível de açúcar no sangue fique muito baixo (hipoglicemia)
- medicamentos usados para baixar a tensão arterial (anti-hipertensores), incluindo diuréticos (medicamentos utilizados para remover excesso de água do organismo, também conhecidos como comprimidos de água) uma vez que este medicamento também pode diminuir a tensão arterial através da remoção do excesso de água no organismo. Os possíveis sinais de perda excessiva de fluido do organismo estão listados em “Desidratação” da secção 4
- erva de S. João (um medicamento à base de plantas para tratar a depressão)
- carbamazepina, fenitoína ou fenobarbital (medicamentos usados no controlo de convulsões)
- efavirenz ou ritonavir (medicamento utilizado no tratamento da infeção por VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana)
- rifampicina (um antibiótico utilizado no tratamento da tuberculose)
- colestiramina (um medicamento utilizado para reduzir os níveis de colesterol no sangue). Ver na secção 3, “Ao tomar este medicamento”
- digoxina ou digitoxina (medicamentos utilizados para certos problemas do coração). O nível de digoxina ou digitoxina no seu sangue poderá ter de ser verificado se tomar estes medicamentos com Vokanamet
- dabigatrano (medicamento para tornar o sangue fluido que diminui o risco de formação de coágulos sanguíneos).
- medicamentos contendo álcool. Ver secção “Vokanamet com álcool”.
- agentes de contraste iodados (medicamentos utilizados durante o raio-X). Ver secção “Cirurgias e raios-X”.
- cimetidina (medicamento usado para tratar problemas de estômago)
- corticosteroides (utilizados para tratar várias condições, tais como inflamação grave da pele ou asma) administrados por via oral, injetável ou inalada
- agonistas beta-2 (tais como salbutamol ou terbutalina) que são utilizados para tratar a asma.

Vokanamet com álcool

Evite consumir elevadas quantidades de álcool, ou medicamentos contendo álcool, enquanto estiver a tomar este medicamento. Tal deve-se a estar em maior risco de sofrer uma acumulação de ácido láctico (acidose láctica) se tomar demasiado álcool. Isto é mais provável se já estiver em jejum, se estiver mal nutrido ou tiver problemas do fígado. Ver secção “Fique atento aos efeitos secundários” e secção 4.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar ou continuar a tomar este medicamento.

A canagliflozina, um dos ingredientes de Vokanamet, não deve ser utilizada durante a gravidez. Fale com o seu médico sobre a melhor forma de controlar o açúcar no sangue sem Vokanamet assim que souber que está grávida.

Não deve tomar este medicamento se está a amamentar. Fale com o seu médico sobre se deve parar de tomar este medicamento ou se deve parar a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Vokanamet tem muito pouca ou nenhuma influência sobre a capacidade de conduzir, andar de bicicleta e utilizar ferramentas ou máquinas. No entanto, foi notificada a ocorrência de tonturas ou vertigens, o que pode afetar a sua capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas.

A toma de Vokanamet com outros medicamentos para a diabetes denominados sulfonilureias (como a glimepirida ou glipizida) ou com a insulina, pode aumentar o risco de ter um nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia). Os sinais incluem visão turva, formigueiro nos lábios, tremores, suores, palidez, alteração do humor, ou sentir-se ansioso ou confuso. Isto pode afetar a sua capacidade de conduzir, andar de bicicleta e de usar quaisquer ferramentas ou máquinas. Fale com o seu médico assim que possível se desenvolver sinais de níveis baixos de açúcar no sangue.

3. Como tomar Vokanamet

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto deve tomar

- A dose de Vokanamet é de um comprimido, duas vezes por dia.
- A dosagem de Vokanamet que irá tomar depende da sua situação e da quantidade de canagliflozina e de metformina de que necessita para controlar o seu açúcar no sangue.
- O seu médico irá prescrever a dose mais adequada para si.

Ao tomar este medicamento

- Engula o comprimido inteiro com a ajuda de meio copo de água.
- É melhor tomar o seu comprimido com a refeição. Isto diminui a probabilidade de sofrer uma irritação no estômago.
- Tente tomar o comprimido à mesma hora todos os dias. Isto irá ajudá-lo a lembrar-se de o tomar.
- Se o seu médico prescreveu este medicamento juntamente com um medicamento para baixar o colesterol tal como a colestiramina deve tomar este medicamento pelo menos 1 hora antes ou 4 a 6 horas depois da toma do medicamento para baixar o colesterol.

O seu médico pode receitar Vokanamet juntamente com outros medicamentos hipoglicemiantes. Lembre-se de tomar todos os medicamentos conforme o seu médico lhe disse, de modo a atingirem os melhores resultados para a sua saúde.

Dieta e exercício físico

De modo a controlar a sua diabetes, deverá continuar a seguir os conselhos do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro relativamente à dieta e ao exercício físico. Nomeadamente, se está a seguir uma dieta de controlo de peso continue a segui-la enquanto está a tomar este medicamento.

Se tomar mais Vokanamet do que deveria

Se tomar mais comprimidos do que deveria, fale imediatamente com o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Vokanamet

- Se se esqueceu de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. No entanto, se estiver quase na hora da dose seguinte, salte a dose em falta.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Vokanamet

Os seus níveis de açúcar no sangue podem subir se parar de tomar este medicamento. Não pare de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare imediatamente de tomar Vokanamet e consulte imediatamente um médico ou dirija-se ao hospital mais próximo se tiver algum dos seguintes efeitos secundários graves:

Acidose láctica (muito rara, pode afetar até 1 em cada 10.000 pessoas)

- quantidade excessiva de ácido láctico no organismo (acidose láctica). Isto ocorre com maior frequência em doentes com problemas de rins. A acidose láctica também pode ser causada pela ingestão excessiva de álcool ou pelo jejum prolongado.

Os possíveis sinais de acidose láctica são:

- sensação de mal-estar (náuseas) ou estar mal disposto (vómitos)
- dor de estômago
- fraqueza severa
- câibras musculares
- perda de peso inexplicável
- respiração rápida
- sensação de frio e desconforto.

Pare de tomar Vokanamet e consulte um médico assim que possível se tiver algum dos seguintes efeitos secundários graves:

Desidratação (pouco frequente, pode afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- perda de demasiado fluido do seu corpo (desidratação). Isto ocorre com maior frequência em idosos (75 anos ou mais), doentes com problemas de rins e em doentes que tomam diuréticos.

Possíveis sinais de desidratação:

- sensação de cabeça leve ou tonturas
- desmaiar ou sensação de tonturas ou desmaiar ao levantar-se
- boca muito seca ou a colar, sentir muita sede
- sentir-se muito fraco ou cansado
- ter pouca ou nenhuma urina
- batimentos cardíacos rápidos.

Contacte um médico ou o hospital mais próximo imediatamente, se tiver algum dos seguintes efeitos secundários:

Cetoacidose diabética (raros, pode afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

Estes são sinais de cetoacidose diabética (consulte também a secção 2, Advertências e Precauções):

- níveis aumentados de “corpos cetónicos” na sua urina ou sangue
- perda rápida de peso
- sensação de mal-estar geral ou sentir-se doente
- dor de estômago
- sede excessiva
- respiração rápida e profunda
- confusão
- sonolência ou cansaço invulgares

- um cheiro doce ao respirar, um sabor doce ou metálico na boca ou um diferente odor na urina ou suor.

Isto pode ocorrer independentemente dos níveis de glicose no sangue. O médico poderá decidir interromper temporariamente ou permanentemente o tratamento com Vokanamet.

Fale com o seu médico assim que possível se detetar algum dos seguintes efeitos secundários: Hipoglicemia (muito frequente, pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia) – quando toma este medicamento com insulina ou uma sulfonilureia (tal como glimepirida ou glipizida).
Possíveis sinais de níveis baixos de açúcar no sangue:
 - visão turva
 - formigueiro nos lábios
 - tremores, suores, palidez
 - mudança de humor ou sentir-se ansioso ou confuso.

O seu médico irá dizer-lhe como tratar os níveis baixos de açúcar no sangue e o que fazer se tiver qualquer um dos sinais acima descritos.

Outros efeitos secundários observados com canagliflozina isoladamente: Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- infeção fúngica vaginal.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- erupção na pele ou vermelhidão do pénis ou do prepúcio (infeção por fungos)
- infeções do trato urinário
- alterações na micção (incluindo urinar com mais frequência ou em quantidades maiores, necessidade urgente de urinar, necessidade de urinar à noite)
- prisão de ventre
- sentir sede
- sensação de mal-estar (náuseas)
- os testes ao sangue podem apresentar algumas alterações nos níveis de gordura do sangue (colesterol) e aumentos da quantidade de glóbulos vermelhos no sangue (hematócrito).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- erupção ou vermelhidão na pele - isto pode causar comichão e incluir saliências, exsudado ou bolhas
- urticária
- os testes ao sangue podem apresentar alterações relacionadas com o funcionamento dos rins (aumento da creatinina ou ureia) ou aumento do potássio
- os testes ao sangue podem apresentar aumentos no seu nível de fosfato no sangue
- fratura dos ossos
- Insuficiência renal (principalmente como consequência da perda de demasiados líquidos corporais).

Desconhecido

- reação alérgica grave (pode incluir inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta que pode causar dificuldade em respirar ou engolir).

Efeitos secundários observados com metformina isoladamente que não foram descritos para a canagliflozina:

- muito frequentes: sensação de mal-estar (náuseas) ou estar mal disposto (vomitar), diarreia, dor de estômago, e perda de apetite
- frequentes: sabor metálico (alterações do paladar)

- muito raros: diminuição dos níveis da vitamina B₁₂ (pode causar anemia – baixa contagem de glóbulos vermelhos), perturbações nos testes da função do fígado, hepatite (um problema de fígado), e comichão.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Vokanamet

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Não utilize Vokanamet se a embalagem estiver danificada ou mostrar sinais de deterioração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Vokanamet

- As substâncias ativas são a canagliflozina e o cloridrato de metformina.
 - Cada comprimido de 50 mg/850 mg contém 50 mg de canagliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.
 - Cada comprimido de 50 mg/1000 mg contém 50 mg de canagliflozina e 1000 mg de cloridrato de metformina.
 - Cada comprimido de 150 mg/850 mg contém 150 mg de canagliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.
 - Cada comprimido de 150 mg/1000 mg contém 150 mg de canagliflozina e 1000 mg de cloridrato de metformina.
- Os outros componentes são:
 - Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, croscarmelose sódica e estearato de magnésio.
 - Revestimento por película:
 - 50 mg/850 mg tablets: macrogol (3350), álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro preto (E172).
 - 50 mg/1000 mg tablets: macrogol (3350), álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro vermelho (E172).
 - 150 mg/850 mg tablets: macrogol (3350), álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio (E171) e óxido de ferro amarelo (E172).
 - 150 mg/1000 mg tablets: macrogol (3350), álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro preto (E172).

Qual o aspeto de Vokanamet e conteúdo da embalagem

- Vokanamet 50 mg/850 mg em comprimidos revestidos por película (comprimidos) são cor-de-rosa, em forma de cápsula, com 20 mm de comprimento, com a gravação “CM” numa face e “358” na outra face.

- Vokanamet 50 mg/1000 mg em comprimidos revestidos por película (comprimidos) são bege, em forma de cápsula, com 21 mm de comprimento, com a gravação “CM” numa face e “551” na outra face.
- Vokanamet 150 mg/850 mg em comprimidos revestidos por película (comprimidos) são amarelo claro, em forma de cápsula, com 21 mm de comprimento, com a gravação “CM” numa face e “418” na outra face.
- Vokanamet 150 mg/1000 mg em comprimidos revestidos por película (comprimidos) são roxos, em forma de cápsula, com 22 mm de comprimento, com a gravação “CM” numa face e “611” na outra face.

Vokanamet está disponível em frascos de HDPE com fecho resistente à abertura por crianças. Os tamanhos das embalagens são de 20, 60, e 180 comprimidos (3 frascos contendo 60 comprimidos cada).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Este folheto foi revisto pela última vez em {mês de AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. mg mg