

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Invokana 100 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene canagliflozina hemihidrato equivalente a 100 mg de canagliflozina.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 39,2 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido de color amarillo, con forma de cápsula, de 11 mm de longitud aproximada, de liberación inmediata y recubierto con película, con “CFZ” grabado en una cara y “100” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Invokana está indicado en adultos de 18 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en:

Monoterapia

Cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no logran un control suficiente de la glucemia en pacientes en quienes el uso de metformina se considera inadecuado por presentar intolerancia o contraindicaciones.

Tratamiento complementario

Tratamiento complementario administrado con otros medicamentos antihiper glucemiantes como la insulina, cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logren un control glucémico adecuado (ver datos disponibles sobre los diferentes tratamientos complementarios en las secciones 4.4, 4.5 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis de inicio recomendada de canagliflozina es de 100 mg una vez al día. En pacientes que toleran bien canagliflozina 100 mg una vez al día, que tienen una tasa de filtración glomerular (TGFe) ≥ 60 ml/min/1,73 m² o un aclaramiento de la creatinina (CrCl) ≥ 60 ml/min y que necesitan un control glucémico más estricto, la dosis puede ser aumentada a 300 mg una vez al día por vía oral (ver abajo y sección 4.4).

Se debe tener cuidado cuando se aumenta la dosis en pacientes ≥ 75 años de edad, pacientes con enfermedad cardiovascular conocida u otros pacientes para quienes la diuresis inicial inducida por canagliflozina suponga un riesgo (ver sección 4.4). En pacientes con signos de depleción del volumen,

se recomienda corregir esta alteración antes de iniciar el tratamiento con canagliflozina (ver sección 4.4).

Cuando canagliflozina se usa como tratamiento complementario con insulina o un secretagogo de la insulina (p.ej. sulfonilurea), se puede considerar una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver secciones 4.5 y 4.8).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

Se deben tener en cuenta la función renal y el riesgo de depleción del volumen (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con una TFGe de 60 a < 90 ml/min/1,73 m² o un CrCl de 60 a < 90 ml/min no es necesario un ajuste de dosis.

Canagliflozina no se debe administrar en pacientes con una TFGe < 60 ml/min/1,73 m² o CrCl < 60 ml/min. En pacientes que toleran bien canagliflozina con TFGe constantemente por debajo de 60 ml/min/1,73 m² o CrCl 60 ml/min, la dosis de canagliflozina se debe ajustar o mantenerse en 100 mg una vez al día. La administración de canagliflozina se debe interrumpir cuando la TFGe se mantenga constantemente por debajo de 45 ml/min/1,73 m² o el CrCl constantemente por debajo de 45 ml/min, (ver secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

Canagliflozina tampoco debe ser administrada a pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) ni a pacientes en diálisis, puesto que en estas poblaciones no se espera que sea eficaz (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Canagliflozina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave y no se recomienda su uso en estos pacientes (ver sección 5.2).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Por vía oral

Invokana se debe tomar por vía oral una vez al día, preferiblemente antes de la primera comida del día. Los comprimidos se deben tragar enteros.

Si el paciente se olvida de tomar una dosis, debe tomársela tan pronto como se acuerde; sin embargo, no debe tomar una dosis doble en el mismo día.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Invokana no se ha estudiado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y, por consiguiente, no se recomienda su uso en estos pacientes.

Invokana no se debe utilizar para el tratamiento de la cetoacidosis diabética puesto que no es eficaz en este contexto.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

La eficacia de canagliflozina depende de la función renal y la eficacia es reducida en los pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente ausente en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2).

En pacientes con una TFG_e < 60 ml/min/1,73 m² o un CrCl < 60 ml/min, se notificó una mayor incidencia de reacciones adversas asociadas a una depleción del volumen (p. ej., mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión); particularmente con la dosis de 300 mg. Además, en estos pacientes se notificaron más reacciones adversas de hiperpotasemia y mayores incrementos de la creatinina sérica y nitrógeno uréico en sangre (BUN) (ver sección 4.8).

Por tanto, la dosis de canagliflozina se debe limitar a 100 mg una vez al día en pacientes con TFG_e < 60 ml/min/1,73 m² o CrCl < 60 ml/min y canagliflozina no se debe usar en pacientes con TFG_e < 45 ml/min/1,73 m² o CrCl < 45 ml/min (ver sección 4.2). Canagliflozina no se ha estudiado en insuficiencia renal grave (TFG_e < 30 ml/min/1,73 m² o CrCl < 30 ml/min) o en enfermedad renal terminal (ERT).

Se recomienda vigilar la función renal como sigue:

- Antes de iniciar la administración de canagliflozina y, en adelante, al menos anualmente (ver secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2)
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y, en adelante, de forma periódica
- Para función renal próxima a insuficiencia renal moderada, por lo menos de 2 a 4 veces al año. Si la función renal disminuye constantemente por debajo de TFG_e 45 ml/min/1,73 m² o CrCl < 45 ml/min el tratamiento con canagliflozina debe ser interrumpido.

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

Debido a su mecanismo de acción, canagliflozina aumenta la diuresis osmótica al aumentar la excreción de glucosa en la orina (EUG), con lo que puede reducir el volumen intravascular y disminuir la presión arterial (ver sección 5.1). En estudios clínicos controlados de canagliflozina, se han observado aumentos de las reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen (p. ej., mareo postural, hipotensión ortostática o hipotensión) sobre todo con la dosis de 300 mg y más frecuentemente en los tres primeros meses (ver sección 4.8).

Se debe tener precaución en pacientes en los que una bajada en la presión sanguínea inducida por canagliflozina pueda suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con TFG_e < 60 ml/min/1,73 m², pacientes con terapia antihipertensiva con antecedentes de hipotensión, pacientes con diuréticos o pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) (ver sección 4.2 y 4.8).

Debido a la depleción del volumen, se observaron descensos medios generalmente pequeños de la TFG_e a las 6 semanas de iniciar el tratamiento con canagliflozina. En pacientes con propensión a una mayor depleción del volumen intravascular según lo descrito antes, se observaron a veces mayores reducciones de la TFG_e (> 30%), que posteriormente mejoraron y rara vez obligaron a interrumpir el tratamiento con canagliflozina (ver sección 4.8).

Se debe indicar a los pacientes que informen si presentan síntomas de depleción del volumen. Canagliflozina no está recomendada para su uso en pacientes que reciben diuréticos del asa (ver sección 4.5) o con volumen deplecionado, p.ej., debido a enfermedad aguda (como enfermedad gastrointestinal).

Para los pacientes que estén recibiendo canagliflozina, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (como una enfermedad gastrointestinal), se recomienda una cuidadosa monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluidas pruebas de la función renal) y de los electrolitos séricos. Se puede considerar la interrupción temporal del tratamiento con canagliflozina en pacientes que

desarrollen depleción del volumen durante ese tratamiento hasta que se corrija la alteración. Si se interrumpe el tratamiento, se debe considerar una monitorización más frecuente de la glucosa.

Cetoacidosis diabética

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

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

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

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

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

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

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

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

Hematocrito elevado

Se ha observado aumento del hematocrito con el tratamiento de canagliflozina (ver sección 4.8); por tanto se debe tener precaución en pacientes que ya tengan el hematocrito elevado.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos y presenten un deterioro de la función renal. En pacientes de ≥ 75 años de edad, se notificó una mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen (p. ej., mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión). Además, en estos pacientes se notificaron descensos más acusados de la TFGe (ver secciones 4.2 y 4.8).

Infecciones micóticas genitales

Debido al mecanismo de inhibición del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) que se asocia a un aumento de la excreción urinaria de glucosa, se han notificado casos de candidiasis vulvovaginal en mujeres y casos de balanitis o balanopostitis en varones que participaron en ensayos clínicos (ver sección 4.8). Los pacientes, tanto varones como mujeres, con antecedentes de infecciones micóticas

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

Insuficiencia cardiaca

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

Análisis de orina

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

Intolerancia a la lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, con insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

Canagliflozina puede potenciar el efecto de los diuréticos y aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección 4.4).

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, pueden causar hipoglucemia. En consecuencia, cuando estos medicamentos se usan en combinación con canagliflozina, puede que sea necesario utilizar una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia (ver secciones 4.2 y 4.8).

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos en canagliflozina

Canagliflozina se metaboliza principalmente vía glucuronidación mediada por la UDP glucuronosil transferasa 1A9 (UGT1A9) y 2B4 (UGT2B4). Canagliflozina es transportada por la glucoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

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

Cuando se tenga que administrar un inductor combinado de estas enzimas UGT y proteínas transportadoras conjuntamente con canagliflozina, se deberán vigilar los niveles de glucemia para evaluar si la respuesta a canagliflozina es apropiada. Si un inductor de estas enzimas UGT debe ser combinado con canagliflozina, se puede considerar aumentar la dosis a 300 mg una vez al día si los pacientes están tolerando canagliflozina 100 mg una vez al día, tienen $TFGe \geq 60$ ml/min/1,73 m² o $CrC \geq 60$ ml/min y requieren control glucémico adicional. En pacientes con $TFGe$ de 45 ml/min/1,73 m² a < de 60 ml/min/1,73 m² o CrC de 45 ml/min a < de 60 ml/min tomando canagliflozina 100 mg que están recibiendo terapia concomitante con un inductor de la enzima UGT y que requiere control glucémico adicional, se deben considerar otras terapias antihiperglucemiantes (ver sección 4.2 y 4.4).

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

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

Efectos de canagliflozina sobre otros medicamentos

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

Dabigatran: El efecto de la administración concomitante de canagliflozina (un inhibidor débil de la P-gp) con dabigatran etexilato (sustrato de la P-gp) no se ha estudiado. Dado que las concentraciones de dabigatran pueden aumentar en presencia de canagliflozina, se debe vigilar (signos de sangrado o anemia) cuando dabigatran se combina con canagliflozina.

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

No se puede excluir la inhibición de la BCRP por canagliflozina a nivel intestinal, por consiguiente puede ocurrir un aumento de exposición para medicamentos transportados por la BCRP, e.j. ciertas estatinas como rosuvastatina y algunos medicamentos anticancerosos.

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

Fármacos/ Interferencias con análisis de laboratorio

Ensayo 1,5-AG

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de canagliflozina en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

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

Lactancia

Se desconoce si canagliflozina y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos y toxicológicos disponibles en animales han demostrado excreción de canagliflozina y/o de sus metabolitos en la leche, así como los efectos farmacológicamente mediados en la descendencia lactante y ratas jóvenes expuestas a canagliflozina (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Canagliflozina no se debe usar durante la lactancia.

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de canagliflozina sobre la fertilidad en seres humanos. No se han observado efectos perjudiciales para la fertilidad en los estudios en animales (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de canagliflozina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se debe alertar a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza canagliflozina en combinación con insulina o un secretatogo de la insulina, y sobre el riesgo elevado de reacciones adversas relacionadas con una depleción del volumen, como mareo postural (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de canagliflozina se evaluó en 10.285 pacientes con diabetes tipo 2, incluidos 3.139 pacientes tratados con canagliflozina 100 mg y 3.506 pacientes tratados con canagliflozina 300 mg, que recibieron medicación en nueve estudios clínicos de fase 3, doble ciego y controlados.

La evaluación principal de la seguridad y la tolerabilidad se basa en el análisis conjunto (n=2.313) de cuatro estudios clínicos controlados con placebo de 26 semanas de duración (monoterapia y tratamiento añadido a metformina, metformina y sulfonilurea, y a metformina y pioglitazona). Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento fueron hipoglucemia en combinación con insulina o sulfonilurea, candidiasis vulvovaginal, infección del tracto urinario, y poliuria o polaquiuria (es decir, frecuencia de micción). Las reacciones adversas que obligaron a interrumpir el tratamiento en $\geq 0,5\%$ de todos los pacientes tratados con canagliflozina en estos estudios fueron candidiasis vulvovaginal (0,7% de las mujeres) y balanitis o balanopostitis (0,5% de los varones). Se realizaron otros análisis de la seguridad (incluidos datos a largo plazo) a partir de los datos obtenidos durante todo el programa de desarrollo de canagliflozina (estudios controlados con placebo y con control activo) para evaluar las reacciones adversas notificadas e identificar reacciones adversas (ver tabla 1) (ver secciones 4.2 y 4.4).

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas (MedDRA) de estudios controlados con placebo^a y de la experiencia poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
muy frecuentes	Hipoglucemia en combinación con insulina o sulfonilurea
poco frecuentes	Deshidratación*
rara	Cetoacidosis diabética**
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
poco frecuentes	Mareo postural*, Síncope*

Trastornos vasculares	
poco frecuentes	Hipotensión*, Hipotensión ortostática*
Trastornos gastrointestinales	
frecuentes	Estreñimiento, Sed ^b , Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
poco frecuentes	Exantema ^c , Urticaria
frecuencia no conocida	Angioedema ^d
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
poco frecuentes	Fractura ósea ^e
Trastornos renales y urinarios	
frecuentes	Poliuria o Polaquiuria ^f , Infección del tracto urinario (pielonefritis y urosepsis han sido notificadas tras su comercialización)
poco frecuentes	Fallo renal (mayoritariamente en el caso de depleción de volumen)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
muy frecuentes	Candidiasis vulvovaginal ^{**} , ^g
frecuentes	Balanitis o balanopostitis ^{**} , ^h
Exploraciones complementarias	
frecuentes	Dislipemias, Aumento del hematocrito ^{**} , ^j
poco frecuentes	Aumento de la creatinina en sangre ^{**} , ^k , Aumento de la urea en sangre ^{**} , ^l , Hiperpotasemia en sangre ^{**} , ^m , Hiperfosfatemia en sangren

* Asociado a depleción del volumen; ver sección 4.4.

** Ver sección 4.4.

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

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

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

^d En base a la experiencia poscomercialización con canagliflozina.

^e La fractura ósea fue notificada un 0,7% y un 0,6% para canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, comparado con 0,3% para placebo. Ver más abajo sección fractura ósea para más información.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen

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

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

Para evaluar los factores de riesgo asociados a estas reacciones adversas, se realizó un análisis conjunto más grande (N=9.439) de los pacientes de ocho estudios controlados de fase 3, incluidas las dos dosis de canagliflozina. En este análisis conjunto, los pacientes que estaban recibiendo diuréticos del asa, los pacientes con una TFGe de 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², y los pacientes ≥ 75 años de edad tuvieron generalmente incidencias más elevadas de esas reacciones adversas. En los pacientes que estaban recibiendo diuréticos del asa, las incidencias fueron del 3,2% con canagliflozina 100 mg y del 8,8% con canagliflozina 300 mg, en comparación con un 4,7% en el grupo control. En los pacientes con una TFGe basal de 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², las incidencias fueron del 4,8% con canagliflozina 100 mg y del 8,1% con canagliflozina 300 mg, en comparación con el 2,6% en el grupo control. En pacientes ≥ 75 años de edad, las incidencias fueron del 4,9% con canagliflozina 100 mg y del 8,7% con canagliflozina 300 mg en comparación con el 2,6% en el grupo de control (ver secciones 4.2 y 4.4).

En el estudio cardiovascular específico y el análisis conjunto más grande, no aumentó con canagliflozina el número de pacientes que tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen y reacciones adversas graves relacionadas con la depleción del volumen.

Tratamiento hipoglucémico complementario con insulina o secretagogos de la insulina

La frecuencia de hipoglucemia fue baja (aproximadamente del 4%) en los distintos grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo, cuando se utilizó en monoterapia o como tratamiento complementario a metformina. Cuando se añadió canagliflozina a la insulino terapia, se observó hipoglucemia en el 49,3%, 48,2%, y 36,8% de los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg, y placebo, respectivamente, y se produjo hipoglucemia grave en el 1,8%, 2,7%, y 2,5% de los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg, y placebo, respectivamente. Cuando se añadió canagliflozina al tratamiento con sulfonilurea, se observó hipoglucemia en el 4,1%, 12,5%, y 5,8% de los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg, y placebo, respectivamente (ver secciones 4.2 y 4.5).

Infecciones micóticas genitales

Se notificó candidiasis vulvovaginal (incluida vulvovaginitis e infección vulvovaginal micótica) en el 10,4% y el 11,4% de las pacientes tratadas con canagliflozina 100 mg y canagliflozina 300 mg, respectivamente, en comparación con el 3,2% en las pacientes tratadas con placebo. La mayoría de los casos referidos de candidiasis vulvovaginal ocurrieron durante los primeros cuatro meses de tratamiento con canagliflozina. Entre las pacientes que recibieron canagliflozina, el 2,3% presentaron más de una infección. En total, el 0,7% de las pacientes interrumpieron el tratamiento con canagliflozina debido a candidiasis vulvovaginal (ver sección 4.4).

Se notificó balanitis o balanopostitis candidiásica en el 4,2% y el 3,7% de los varones tratados con canagliflozina 100 mg y canagliflozina 300 mg, respectivamente, en comparación con el 0,6% en los varones tratados con placebo. Entre los varones que recibieron canagliflozina, el 0,9% presentaron más de una infección. En total, el 0,5% de los varones interrumpieron el tratamiento con

canagliflozina debido a balanitis o balanopostitis candidiásica. Rara vez se notificó fimosis y en algunos casos se realizó una circuncisión (ver sección 4.4).

Infecciones del tracto urinario

Las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente con canagliflozina 100 mg y 300 mg (5,9% frente a 4,3%, respectivamente) en comparación con el 4,0% con placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas, sin que aumentara la frecuencia de reacciones adversas graves. Los pacientes respondieron a los tratamientos habituales y continuaron el tratamiento con canagliflozina.

Fractura ósea

En un estudio cardiovascular de 4.327 pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, las tasas de incidencia de fractura ósea fueron 1,6; 1,6 y 1,1 por cada 100 pacientes/año de exposición a canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente, teniendo lugar el desequilibrio en la incidencia de fractura dentro de las primeras 26 semanas de terapia. En otros estudios de diabetes tipo 2 con canagliflozina, que incluyeron una población general con diabetes de aproximadamente 5.800 pacientes, no se observó diferencia en el riesgo de fractura respecto al control. Después de 104 semanas de tratamiento, canagliflozina no afectó negativamente la densidad mineral ósea.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En un análisis de ocho estudios controlados con placebo y con control activo, el perfil de seguridad en pacientes de edad avanzada fue generalmente similar al de los pacientes más jóvenes. Los pacientes ≥ 75 años de edad tuvieron una incidencia mayor de reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen (como mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión) con incidencias del 4,9%, el 8,7% y el 2,6% con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y el grupo control, respectivamente. Se notificaron reducciones de la TFGe (-3,6% y -5,2%) con canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, en comparación con el grupo control (-3,0%) (ver secciones 4.2 y 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m² o CrCl < 60 ml/min)

Los pacientes con una TFGe basal < 60 ml/min/1,73 m² o un CrCl < 60 ml/min presentaron una mayor incidencia de reacciones adversas asociadas a depleción del volumen (p. ej., mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión) con incidencias del 4,7%, 8,1%, y 1,5% con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg, y placebo, respectivamente (ver secciones 4.2 y 4.4).

La incidencia global de elevación del potasio sérico fue mayor en los pacientes con insuficiencia renal moderada con incidencias del 7,5%, 12,3% y 8,1% con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente. En general, las elevaciones fueron transitorias y no precisaron ningún tratamiento específico.

Se observaron elevaciones de la creatinina sérica del 10-11% y del BUN de aproximadamente el 12% con las dos dosis de canagliflozina. El porcentaje de pacientes con mayores reducciones de la TFGe ($> 30\%$) respecto al valor basal a lo largo del tratamiento fue del 9,3%, el 12,2% y el 4,9% con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente. Al final del estudio, el 3,0% de los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg, el 4,0% de los tratados con canagliflozina 300 mg y el 3,3% de los que recibieron placebo presentaron ese tipo de reducciones (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

Tratamiento

En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte habituales como, por ejemplo, eliminar del tubo digestivo el producto no absorbido, proceder a la vigilancia clínica e instaurar el tratamiento de soporte, en su caso. La eliminación de canagliflozina durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas fue insignificante. No se espera que canagliflozina se elimine mediante diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, otros fármacos antihiper glucemiantes, excluidas las insulinas. Código ATC: A10BX11.

Mecanismo de acción

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

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

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

Efectos farmacodinámicos

Se observaron reducciones del UR_G y aumentos de la EUG dependientes de la dosis tras la administración de dosis únicas y múltiples de canagliflozina a pacientes con diabetes tipo 2. Con un valor inicial del UR_G de aproximadamente 13 mmol/l, se observó una supresión máxima del UR_G medio durante 24 horas con la dosis diaria de 300 mg de hasta aproximadamente 4 mmol/l a 5 mmol/l en pacientes con diabetes tipo 2 en estudios de fase 1, lo que sugiere un bajo riesgo de hipoglucemia inducida por el tratamiento. Las reducciones en el UR_G causaron un aumento de la EUG en sujetos con diabetes tipo 2 tratados con 100 mg o con 300 mg de canagliflozina de 77 g/día a 119 g/día en los

estudios de fase 1; la EUG observada se traduce en una pérdida de 308 kcal/día a 476 kcal/día. Las reducciones en el UR_G y los incrementos de la EUG se mantuvieron durante las 26 semanas del período de tratamiento en pacientes con diabetes tipo 2. Se observaron incrementos moderados (generalmente < 400 ml a 500 ml) en el volumen diario de orina que se atenuaron después de varios días de administración. La excreción urinaria de ácido úrico aumentó de forma transitoria por efecto de canagliflozina (incremento del 19% en comparación con el valor basal del día 1 y posterior atenuación hasta el 6% el día 2 y hasta el 1% el día 13). Este efecto se acompañó de una reducción sostenida en las concentraciones de ácido úrico de aproximadamente el 20%.

En un estudio de dosis única realizado en pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con 300 mg antes de una comida variada retrasó la absorción intestinal de glucosa y redujo la glucosa posprandial a través de un mecanismo tanto renal como no renal.

Eficacia clínica y seguridad

Un total de 10.285 pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en nueve estudios doble ciego y controlados de seguridad y eficacia para evaluar los efectos de Invokana en el control glucémico. La distribución por razas fue: 72% caucásicos, 16% asiáticos, 4% negros y 8% otros grupos. El 16% de los pacientes eran hispanos. Aproximadamente el 58% de los pacientes eran varones. Los pacientes tenían una edad media global de 59,6 años (intervalo de 21 años a 96 años), con 3.082 pacientes ≥ 65 años de edad y 510 pacientes ≥ 75 años de edad. El 58% de los pacientes tenían un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². En el programa de desarrollo clínico se evaluó a 1.085 pacientes con una TFGe basal de 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m².

Estudios controlados con placebo

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

Tabla 2: Resultados de eficacia procedentes de estudios clínicos controlados con placebo^a

Monoterapia (26 semanas)			
	Canagliflozina		Placebo (N = 192)
	100 mg (N=195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
Valor basal (media)	8,06	8,01	7,97
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,77	-1,03	0,14
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	NP ^c
Pacientes (%) que logran una HbA_{1c} < 7%	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Peso corporal			
Valor basal (media) en kg	85,9	86,9	87,5
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-2,8	-3,9	-0,6
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	NP ^c

Tratamiento doble con metformina (26 semanas)			
	Canagliflozina + metformina		Placebo + metformina (N=183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Valor basal (media)	7,94	7,95	7,96
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,79	-0,94	-0,17
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	NP ^c
Pacientes (%) que logran una HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Peso corporal			
Valor basal (media) en kg	88,7	85,4	86,7
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-3,7	-4,2	-1,2
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	NP ^c
Tratamiento triple con metformina y sulfonilurea (26 semanas)			
	Canagliflozina + metformina y sulfonilurea		Placebo + metformina y sulfonilurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Valor basal (media)	8,13	8,13	8,12
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,85	-1,06	-0,13
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,71 ^b (-0,90;-0,52)	-0,92 ^b (-1,11;-0,73)	NP ^c
Pacientes (%) que logran una HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Peso corporal			
Valor basal (media) en kg	93,5	93,5	90,8
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-2,1	-2,6	-0,7
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-1,4 ^b (-2,1;-0,7)	-2,0 ^b (-2,7;-1,3)	NP ^c
Tratamiento añadido a insulina^d (18 semanas)			
	Canagliflozina + insulina		Placebo + insulina (N=565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Valor basal (media)	8,33	8,27	8,20
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,63	-0,72	0,01
Variación respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	NP ^c
Pacientes (%) que logran una HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Peso corporal			
Valor basal (media) en kg	96,9	96,7	97,7
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-1,8	-2,3	0,1
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	NP ^c

- ^a Población por intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes del tratamiento de rescate glucémico.
- ^b $p < 0,001$ frente a placebo.
- ^c No procede.
- ^d Canagliflozina como tratamiento complementario con insulina (con o sin otros medicamentos antihiper glucémicos).

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

Estudios controlados con tratamiento activo

Se comparó canagliflozina con glimepirida como tratamiento doble con metformina y con sitagliptina como tratamiento triple con metformina y sulfonilurea (tabla 3). Canagliflozina 100 mg como tratamiento doble con metformina produjo reducciones similares de la HbA_{1c} respecto al valor basal y canagliflozina 300 mg produjo reducciones mayores ($p < 0,05$) de la HbA_{1c} en comparación con glimepirida, demostrando la no inferioridad. Una menor proporción de pacientes tratados con canagliflozina 100 mg (5,6%) y canagliflozina 300 mg (4,9%) experimentó al menos un episodio de hipoglucemia durante las 52 semanas de tratamiento en comparación con el grupo tratado con glimepirida (34,2%). En un estudio en el que se comparó canagliflozina 300 mg con sitagliptina 100 mg en un tratamiento triple con metformina y sulfonilurea, canagliflozina demostró una reducción no inferior ($p < 0,05$) y superior ($p < 0,05$) de la HbA_{1c} en comparación con sitagliptina. La incidencia de episodios de hipoglucemia con canagliflozina 300 mg y sitagliptina 100 mg fue del 40,7% y del 43,2%, respectivamente. Se observaron también mejorías significativas en el peso corporal y reducciones de la presión arterial sistólica en comparación tanto con glimepirida como con sitagliptina.

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

Comparación con glimepirida como tratamiento doble con metformina (52 semanas)			
	Canagliflozina + metformina		Glimepirida (ajustada) + metformina (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Valor basal (media)	7,78	7,79	7,83
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,82	-0,93	-0,81
Diferencia respecto a glimepirida (media ajustada) (IC del 95%)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	NP ^c
Pacientes (%) que logran una HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Peso corporal			
Valor basal (media) en kg	86,8	86,6	86,6
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-4,2	-4,7	1,0
Diferencia respecto a glimepirida (media ajustada) (IC del 95%)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	NP ^c
Comparación con sitagliptina como tratamiento triple con metformina y sulfonilurea (52 semanas)			
	Canagliflozina 300 mg + metformina y sulfonilurea (N = 377)		Sitagliptina 100 mg + metformina y sulfonilurea (N=378)
HbA_{1c} (%)			
Valor basal (media)	8,12		8,13

Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-1,03	-0,66
Diferencia respecto a sitagliptina (media ajustada) (IC del 95%)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	NP ^c
Pacientes (%) que logran una HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Peso corporal		
Valor basal (media) en kg	87,6	89,6
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-2,5	0,3
Diferencia respecto a sitagliptina (media ajustada) (IC del 95%)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	NP ^c

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

^b p<0,05.

^c No procede.

^d p<0,001.

Poblaciones especiales

En tres estudios realizados en poblaciones especiales (pacientes de edad más avanzada, pacientes con una TFGe de 30 ml/min/1,73 m² a < 50 ml/min/1,73 m² y pacientes con o en situación de alto riesgo de enfermedad cardiovascular), se añadió canagliflozina a los tratamientos estables para la diabetes que ya estaban recibiendo los pacientes (dieta, monoterapia o tratamiento combinado).

Pacientes de edad avanzada

Un total de 714 pacientes de ≥ 55 años de edad a ≤ 80 años de edad (227 pacientes de 65 años de edad a < 75 años de edad y 46 pacientes de 75 años de edad a ≤ 80 años de edad) con control glucémico inadecuado que estaban recibiendo tratamiento para la diabetes (medicamentos antihiper glucémicos y/o dieta y ejercicio) participaron en un estudio doble ciego y controlado con placebo de 26 semanas de duración. Se observaron variaciones estadísticamente significativas (p<0,001) respecto al HbA_{1c} basal en comparación con placebo de -0,57% y -0,70% con 100 mg y 300 mg, respectivamente (ver secciones 4.2 y 4.8).

Pacientes con TFGe de 45 a < 60 ml/min/1,73 m²

En un análisis conjunto de pacientes (N= 721) con una TFGe basal de 45 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², canagliflozina consiguió una reducción clínicamente significativa de la HbA_{1c} respecto a placebo de -0,47% con canagliflozina 100 mg y de -0,52% con canagliflozina 300 mg. Los pacientes con una TFGe basal de 45 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m² tratados con canagliflozina 100 mg y 300 mg exhibieron mejorías medias en la variación porcentual del peso corporal frente a placebo de -1,8% y -2,0%, respectivamente.

La mayoría de los pacientes con una TFGe basal de 45 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m² estaban recibiendo insulina y/o una sulfonilurea (85% [614/721]). En concordancia con el aumento esperado de la hipoglucemia cuando se añade un medicamento no hipoglucemiante a insulina y/o a una sulfonilurea, se observó un aumento de episodios de hipoglucemia cuando se añadió canagliflozina a insulina y/o a una sulfonilurea (ver sección 4.8).

Glucemia en ayunas

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

Glucemia posprandial

Utilizando como provocación una comida variada, canagliflozina en monoterapia o como tratamiento añadido a uno o dos medicamentos antihiper glucémicos por vía oral redujo la glucosa posprandial respecto al valor basal en comparación con placebo de -1,5 mmol/l a -2,7 mmol/l con canagliflozina 100 mg y de -2,1 mmol/l a -3,5 mmol/l con canagliflozina 300 mg, respectivamente, debido a reducciones en la concentración preprandial de glucosa y a unas desviaciones menores de la glucosa posprandial.

Peso corporal

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

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

Seguridad cardiovascular

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

Presión arterial

En estudios controlados con placebo, el tratamiento con canagliflozina 100 mg y 300 mg produjo reducciones medias en la presión arterial sistólica de -3,9 mmHg y -5,3 mmHg, respectivamente, en comparación con placebo (-0,1 mmHg), y un efecto menor en la presión arterial diastólica con cambios medios cuando se administró canagliflozina 100 mg y 300 mg de -2,1 mmHg y -2,5 mmHg, respectivamente, en comparación con placebo (-0,3 mmHg). No se observó ningún cambio notable en la frecuencia cardiaca.

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

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con canagliflozina en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta media de canagliflozina es de aproximadamente el 65%. La coadministración de una comida rica en grasas con canagliflozina no afectó a la farmacocinética de canagliflozina; por consiguiente, Invokana se puede tomar con o sin alimentos. No obstante, teniendo en cuenta la posibilidad de que se reduzcan las desviaciones posprandiales de la glucosa plasmática como consecuencia de la absorción intestinal diferida de glucosa, se recomienda tomar Invokana antes de la primera comida del día (ver secciones 4.2 y 5.1).

Distribución

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

Biotransformación

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

En estudios *in vitro*, canagliflozina, a concentraciones más altas que las concentraciones terapéuticas, no inhibió el citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, o CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, ni indujo CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. No se observó efecto clínico relevante en el citocromo CYP3A4 *in vivo* (ver sección 4.5).

Eliminación

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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

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

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

La eliminación de canagliflozina mediante hemodiálisis fue irrelevante.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

No se consideró que estas diferencias fueran clínicamente significativas. No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática de Child-Pugh clase C (grave).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

La edad no tiene ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de canagliflozina según un análisis de farmacocinética poblacional (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

Población pediátrica

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

Otras poblaciones especiales

Farmacogenética

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Canagliflozina no ha mostrado efectos sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano en rata, a exposiciones de hasta 19 veces la exposición humana a la máxima dosis humana recomendada (MRHD).

En un estudio de desarrollo embrionario en ratas, se observó retraso en la osificación de los huesos metatarsianos a exposiciones sistémicas 73 veces y 19 veces mayores que la exposición clínica con la dosis de 100 mg y 300 mg. Se desconoce si el retraso en la osificación se puede atribuir a los efectos de canagliflozina en la homeostasis del calcio observada en ratas adultas. También se observaron retrasos de la osificación para la combinación de canagliflozina y metformina, que fueron más prominentes que con la metformina sola a exposiciones de canagliflozina 43 veces y 12 veces más altas que la exposición clínica a dosis de 100 mg y 300 mg.

En un estudio del desarrollo antes y después del parto se administró canagliflozina a ratas hembras desde el día 6 de la gestación hasta el día 20 de lactancia resultando en un descenso del peso corporal en machos y hembras de la descendencia, a dosis materno tóxicas > 30 mg/kg/día (exposición ≥ 5,9 veces la exposición en humanos a canagliflozina, a la MHRD). La toxicidad materna se limitó a descenso en el aumento de peso.

Un estudio realizado en ratas jóvenes a las que se les administró canagliflozina desde el día 1 hasta el día 90 después del parto, no mostró aumento de sensibilidad comparado con los efectos observados en ratas adultas. Sin embargo, se observó dilatación de la pelvis renal con un Nivel de Exposición sin Efectos Observados (NOEL), a exposiciones 2,4 veces y 0,6 veces la exposición clínica a la dosis de 100 mg y 300 mg, respectivamente, y no revertió totalmente dentro del periodo de recuperación de aproximadamente un mes. Los hallazgos renales persistentes en ratas jóvenes pueden ser muy probablemente atribuidos a la reducción de la capacidad del riñón de rata en desarrollo para manejar el aumento de volumen de orina causado por canagliflozina, ya que la maduración funcional del riñón de rata continúa hasta las 6 semanas de edad.

Canagliflozina no aumentó la incidencia de tumores en ratones macho y hembra en un estudio de 2 años de duración con dosis de 10, 30 y 100 mg/kg. La dosis más alta de 100 mg/kg equivalía a casi 14 veces la dosis clínica de 300 mg sobre la base de la exposición AUC. Canagliflozina aumentó la incidencia de tumores testiculares de células de Leydig en ratas macho con todas las dosis estudiadas (10, 30 y 100 mg/kg); la dosis más baja de 10 mg/kg es aproximadamente 1,5 veces la dosis clínica de 300 mg sobre la base de la exposición AUC. Las dosis más altas de canagliflozina (100 mg/kg) en ratas macho y hembra aumentaron la incidencia de feocromocitomas y tumores de los túbulos renales. Teniendo en cuenta la exposición AUC, el NOEL de 30 mg/kg/día para los feocromocitomas y los tumores de túbulos renales es aproximadamente 4,5 veces la exposición con la dosis clínica diaria de 300 mg. Teniendo en cuenta los estudios mecanísticos preclínicos y clínicos, los tumores de células de Leydig, los tumores de túbulos renales y los feocromocitomas se consideran específicos de las ratas. Los tumores de túbulos renales y los feocromocitomas inducidos por canagliflozina en ratas parecen estar causados por una malabsorción de hidratos de carbono como consecuencia de la actividad inhibitoria de canagliflozina en el SGLT1 intestinal de la rata; los estudios clínicos mecanísticos no han demostrado una malabsorción de los hidratos de carbono en seres humanos con dosis de canagliflozina de hasta 2 veces la dosis clínica máxima recomendada. Los tumores de células de Leydig se asocian a un aumento de la hormona luteinizante (LH), que es un mecanismo conocido de formación de tumores de células de Leydig en las ratas. En un estudio clínico de 12 semanas de duración, no se observó un aumento de la LH sin estímulos en pacientes varones tratados con canagliflozina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos

Lactosa anhidra

Celulosa microcristalina
Hidroxipropil celulosa
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister precortado unidosis de cloruro de polivinilo /Aluminio (PVC/Al).
Envases de 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1, y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/884/001 (10 comprimidos)
EU/1/13/884/002 (30 comprimidos)
EU/1/13/884/003 (90 comprimidos)
EU/1/13/884/004 (100 comprimidos)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15 de noviembre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Invokana 300 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene canagliflozina hemihidrato equivalente a 300 mg de canagliflozina.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 117,78 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido de color blanco, con forma de cápsula, de 17 mm de longitud aproximada, de liberación inmediata y recubierto con película, con "CFZ" grabado en una cara y "300" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Invokana está indicado en adultos de 18 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en:

Monoterapia

Cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no logran un control suficiente de la glucemia en pacientes en quienes el uso de metformina se considera inadecuado por presentar intolerancia o contraindicaciones.

Tratamiento complementario

Tratamiento complementario administrado con otros medicamentos antihiperoglucemiantes como la insulina, cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logren un control glucémico adecuado (ver datos disponibles sobre los diferentes tratamientos complementarios en las secciones 4.4, 4.5 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis de inicio recomendada de canagliflozina es de 100 mg una vez al día. En pacientes que toleran bien canagliflozina 100 mg una vez al día, que tienen una tasa de filtración glomerular (TGFe) ≥ 60 ml/min/1,73 m² o un aclaramiento de la creatinina (CrCl) ≥ 60 ml/min y que necesitan un control glucémico más estricto, la dosis puede ser aumentada a 300 mg una vez al día por vía oral (ver abajo y sección 4.4).

Se debe tener cuidado cuando se aumenta la dosis en pacientes ≥ 75 años de edad, pacientes con enfermedad cardiovascular conocida u otros pacientes para quienes la diuresis inicial inducida por

canagliflozina suponga un riesgo (ver sección 4.4). En pacientes con signos de depleción del volumen, se recomienda corregir esta alteración antes de iniciar el tratamiento con canagliflozina (ver sección 4.4).

Cuando canagliflozina se usa como tratamiento complementario con insulina o un secretagogo de la insulina (p.ej. sulfonilurea), se puede considerar una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver secciones 4.5 y 4.8).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

Se deben tener en cuenta la función renal y el riesgo de depleción del volumen (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con una TFGe de 60 a < 90 ml/min/1,73 m² o un CrCl de 60 a < 90 ml/min no es necesario un ajuste de dosis.

Canagliflozina no se debe administrar en pacientes con una TFGe < 60 ml/min/1,73 m² o CrCl < 60 ml/min. En pacientes que toleran bien canagliflozina con TFGe constantemente por debajo de 60 ml/min/1,73 m² o CrCl 60 ml/min, la dosis de canagliflozina se debe ajustar o mantenerse en 100 mg una vez al día. La administración de canagliflozina se debe interrumpir cuando la TFGe se mantenga constantemente por debajo de 45 ml/min/1,73 m² o el CrCl constantemente por debajo de 45 ml/min, (ver secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

Canagliflozina tampoco debe ser administrada a pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) ni a pacientes en diálisis, puesto que en estas poblaciones no se espera que sea eficaz (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Canagliflozina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave y no se recomienda su uso en estos pacientes (ver sección 5.2).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Por vía oral

Invokana se debe tomar por vía oral una vez al día, preferiblemente antes de la primera comida del día. Los comprimidos se deben tragar enteros.

Si el paciente se olvida de tomar una dosis, debe tomársela tan pronto como se acuerde; sin embargo, no debe tomar una dosis doble en el mismo día.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Invokana no se ha estudiado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y, por consiguiente, no se recomienda su uso en estos pacientes.

Invokana no se debe utilizar para el tratamiento de la cetoacidosis diabética puesto que no es eficaz en este contexto.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

La eficacia de canagliflozina depende de la función renal y la eficacia es reducida en los pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente ausente en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2).

En pacientes con una TFG_e < 60 ml/min/1,73 m² o un CrCl < 60 ml/min, se notificó una mayor incidencia de reacciones adversas asociadas a una depleción del volumen (p. ej., mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión); particularmente con la dosis de 300 mg. Además, en estos pacientes se notificaron más reacciones adversas de hiperpotasemia y mayores incrementos de la creatinina sérica y nitrógeno uréico en sangre (BUN) (ver sección 4.8).

Por tanto, la dosis de canagliflozina se debe limitar a 100 mg una vez al día en pacientes con TFG_e < 60 ml/min/1,73 m² o CrCl < 60 ml/min y canagliflozina no se debe usar en pacientes con TFG_e < 45 ml/min/1,73 m² o CrCl < 45 ml/min (ver sección 4.2). Canagliflozina no se ha estudiado en insuficiencia renal grave (TFG_e < 30 ml/min/1,73 m² o CrCl < 30 ml/min) o en enfermedad renal terminal (ERT).

Se recomienda vigilar la función renal como sigue:

- Antes de iniciar la administración de canagliflozina y, en adelante, al menos anualmente (ver secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2)
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y, en adelante, de forma periódica
- Para función renal próxima a insuficiencia renal moderada, por lo menos de 2 a 4 veces al año. Si la función renal disminuye constantemente por debajo de TFG_e 45 ml/min/1,73 m² o CrCl < 45 ml/min el tratamiento con canagliflozina debe ser interrumpido.

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

Debido a su mecanismo de acción, canagliflozina aumenta la diuresis osmótica al aumentar la excreción de glucosa en la orina (EUG), con lo que puede reducir el volumen intravascular y disminuir la presión arterial (ver sección 5.1). En estudios clínicos controlados de canagliflozina, se han observado aumentos de las reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen (p. ej., mareo postural, hipotensión ortostática o hipotensión) sobre todo con la dosis de 300 mg y más frecuentemente en los tres primeros meses (ver sección 4.8).

Se debe tener precaución en pacientes en los que una bajada en la presión sanguínea inducida por canagliflozina pueda suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con TFG_e < 60 ml/min/1,73 m², pacientes con terapia antihipertensiva con antecedentes de hipotensión, pacientes con diuréticos o pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) (ver sección 4.2 y 4.8).

Debido a la depleción del volumen, se observaron descensos medios generalmente pequeños de la TFG_e a las 6 semanas de iniciar el tratamiento con canagliflozina. En pacientes con propensión a una mayor depleción del volumen intravascular según lo descrito antes, se observaron a veces mayores reducciones de la TFG_e (> 30%), que posteriormente mejoraron y rara vez obligaron a interrumpir el tratamiento con canagliflozina (ver sección 4.8).

Se debe indicar a los pacientes que informen si presentan síntomas de depleción del volumen. Canagliflozina no está recomendada para su uso en pacientes que reciben diuréticos del asa (ver sección 4.5) o con volumen deplecionado, p.ej., debido a enfermedad aguda (como enfermedad gastrointestinal).

Para los pacientes que estén recibiendo canagliflozina, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (como una enfermedad gastrointestinal), se recomienda una cuidadosa monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluidas pruebas de la función renal) y de los electrolitos séricos. Se puede considerar la interrupción temporal del tratamiento con canagliflozina en pacientes que

desarrollen depleción del volumen durante ese tratamiento hasta que se corrija la alteración. Si se interrumpe el tratamiento, se debe considerar una monitorización más frecuente de la glucosa.

Cetoacidosis diabética

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

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

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

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

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

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

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

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

Hematocrito elevado

Se ha observado aumento del hematocrito con el tratamiento de canagliflozina (ver sección 4.8); por tanto se debe tener precaución en pacientes que ya tengan el hematocrito elevado.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos y presenten un deterioro de la función renal. En pacientes de ≥ 75 años de edad, se notificó una mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen (p. ej., mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión). Además, en estos pacientes se notificaron descensos más acusados de la TFGe (ver secciones 4.2 y 4.8).

Infecciones micóticas genitales

Debido al mecanismo de inhibición del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) que se asocia a un aumento de la excreción urinaria de glucosa, se han notificado casos de candidiasis vulvovaginal en mujeres y casos de balanitis o balanopostitis en varones que participaron en ensayos clínicos (ver sección 4.8). Los pacientes, tanto varones como mujeres, con antecedentes de infecciones micóticas

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

Insuficiencia cardiaca

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

Análisis de orina

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

Intolerancia a la lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, con insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

Canagliflozina puede potenciar el efecto de los diuréticos y aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección 4.4).

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, pueden causar hipoglucemia. En consecuencia, cuando estos medicamentos se usan en combinación con canagliflozina, puede que sea necesario utilizar una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia (ver secciones 4.2 y 4.8).

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos en canagliflozina

Canagliflozina se metaboliza principalmente vía glucuronidación mediada por la UDP glucuronosil transferasa 1A9 (UGT1A9) y 2B4 (UGT2B4). Canagliflozina es transportada por la glucoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

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

Cuando se tenga que administrar un inductor combinado de estas enzimas UGT y proteínas transportadoras conjuntamente con canagliflozina, se deberán vigilar los niveles de glucemia para evaluar si la respuesta a canagliflozina es apropiada. Si un inductor de estas enzimas UGT debe ser combinado con canagliflozina, se puede considerar aumentar la dosis a 300 mg una vez al día si los pacientes están tolerando canagliflozina 100 mg una vez al día, tienen $TFGe \geq 60$ ml/min/1,73 m² o $CrC \geq 60$ ml/min y requieren control glucémico adicional. En pacientes con $TFGe$ de 45 ml/min/1,73 m² a < de 60 ml/min/1,73 m² o CrC de 45 ml/min a < de 60 ml/min tomando canagliflozina 100 mg que están recibiendo terapia concomitante con un inductor de la enzima UGT y que requiere control glucémico adicional, se deben considerar otras terapias antihiperglucemiantes (ver sección 4.2 y 4.4).

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

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

Efectos de canagliflozina sobre otros medicamentos

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

Dabigatran: El efecto de la administración concomitante de canagliflozina (un inhibidor débil de la P-gp) con dabigatran etexilato (sustrato de la P-gp) no se ha estudiado. Dado que las concentraciones de dabigatran pueden aumentar en presencia de canagliflozina, se debe vigilar (signos de sangrado o anemia) cuando dabigatran se combina con canagliflozina.

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

No se puede excluir la inhibición de la BCRP por canagliflozina a nivel intestinal, por consiguiente puede ocurrir un aumento de exposición para medicamentos transportados por la BCRP, e.j. ciertas estatinas como rosuvastatina y algunos medicamentos anticancerosos.

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

Fármacos/ Interferencias con análisis de laboratorio

Ensayo 1,5-AG

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de canagliflozina en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

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

Lactancia

Se desconoce si canagliflozina y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos y toxicológicos disponibles en animales han demostrado excreción de canagliflozina y/o de sus metabolitos en la leche, así como los efectos farmacológicamente mediados en la descendencia lactante y ratas jóvenes expuestas a canagliflozina (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Canagliflozina no se debe usar durante la lactancia.

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de canagliflozina sobre la fertilidad en seres humanos. No se han observado efectos perjudiciales para la fertilidad en los estudios en animales (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de canagliflozina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se debe alertar a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza canagliflozina en combinación con insulina o un secretatogo de la insulina, y sobre el riesgo elevado de reacciones adversas relacionadas con una depleción del volumen, como mareo postural (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de canagliflozina se evaluó en 10.285 pacientes con diabetes tipo 2, incluidos 3.139 pacientes tratados con canagliflozina 100 mg y 3.506 pacientes tratados con canagliflozina 300 mg, que recibieron medicación en nueve estudios clínicos de fase 3, doble ciego y controlados.

La evaluación principal de la seguridad y la tolerabilidad se basa en el análisis conjunto (n=2.313) de cuatro estudios clínicos controlados con placebo de 26 semanas de duración (monoterapia y tratamiento añadido a metformina, metformina y sulfonilurea, y a metformina y pioglitazona). Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento fueron hipoglucemia en combinación con insulina o sulfonilurea, candidiasis vulvovaginal, infección del tracto urinario, y poliuria o polaquiuria (es decir, frecuencia de micción). Las reacciones adversas que obligaron a interrumpir el tratamiento en $\geq 0,5\%$ de todos los pacientes tratados con canagliflozina en estos estudios fueron candidiasis vulvovaginal (0,7% de las mujeres) y balanitis o balanopostitis (0,5% de los varones). Se realizaron otros análisis de la seguridad (incluidos datos a largo plazo) a partir de los datos obtenidos durante todo el programa de desarrollo de canagliflozina (estudios controlados con placebo y con control activo) para evaluar las reacciones adversas notificadas e identificar reacciones adversas (ver tabla 1) (ver secciones 4.2 y 4.4).

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas (MedDRA) de estudios controlados con placebo^a y de la experiencia poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
muy frecuentes	Hipoglucemia en combinación con insulina o sulfonilurea
poco frecuentes	Deshidratación*
rara	Cetoacidosis diabética**
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
poco frecuentes	Mareo postural*, Síncope*

Trastornos vasculares	
poco frecuentes	Hipotensión*, Hipotensión ortostática*
Trastornos gastrointestinales	
frecuentes	Estreñimiento, Sed ^b , Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
poco frecuentes	Exantema ^c , Urticaria
frecuencia no conocida	Angioedema ^d
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
poco frecuentes	Fractura ósea ^e
Trastornos renales y urinarios	
frecuentes	Poliuria o Polaquiuria ^f , Infección del tracto urinario (pielonefritis y urosepsis han sido notificadas tras su comercialización)
poco frecuentes	Fallo renal (mayoritariamente en el caso de depleción de volumen)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
muy frecuentes	Candidiasis vulvovaginal ^{**} , ^g
frecuentes	Balanitis o balanopostitis ^{**} , ^h
Exploraciones complementarias	
frecuentes	Dislipemias, Aumento del hematocrito ^{**} , ^j
poco frecuentes	Aumento de la creatinina en sangre ^{**} , ^k , Aumento de la urea en sangre ^{**} , ^l , Hiperpotasemia en sangre ^{**} , ^m , Hiperfosfatemia en sangren

* Asociado a depleción del volumen; ver sección 4.4.

** Ver sección 4.4.

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

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

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

^d En base a la experiencia poscomercialización con canagliflozina.

^e La fractura ósea fue notificada un 0,7% y un 0,6% para canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, comparado con 0,3% para placebo. Ver más abajo sección fractura ósea para más información.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen

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

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

Para evaluar los factores de riesgo asociados a estas reacciones adversas, se realizó un análisis conjunto más grande (N=9.439) de los pacientes de ocho estudios controlados de fase 3, incluidas las dos dosis de canagliflozina. En este análisis conjunto, los pacientes que estaban recibiendo diuréticos del asa, los pacientes con una TFGe de 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², y los pacientes ≥ 75 años de edad tuvieron generalmente incidencias más elevadas de esas reacciones adversas. En los pacientes que estaban recibiendo diuréticos del asa, las incidencias fueron del 3,2% con canagliflozina 100 mg y del 8,8% con canagliflozina 300 mg, en comparación con un 4,7% en el grupo control. En los pacientes con una TFGe basal de 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², las incidencias fueron del 4,8% con canagliflozina 100 mg y del 8,1% con canagliflozina 300 mg, en comparación con el 2,6% en el grupo control. En pacientes ≥ 75 años de edad, las incidencias fueron del 4,9% con canagliflozina 100 mg y del 8,7% con canagliflozina 300 mg en comparación con el 2,6% en el grupo de control (ver secciones 4.2 y 4.4).

En el estudio cardiovascular específico y el análisis conjunto más grande, no aumentó con canagliflozina el número de pacientes que tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen y reacciones adversas graves relacionadas con la depleción del volumen.

Tratamiento hipoglucémico complementario con insulina o secretagogos de la insulina

La frecuencia de hipoglucemia fue baja (aproximadamente del 4%) en los distintos grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo, cuando se utilizó en monoterapia o como tratamiento complementario a metformina. Cuando se añadió canagliflozina a la insulino terapia, se observó hipoglucemia en el 49,3%, 48,2%, y 36,8% de los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg, y placebo, respectivamente, y se produjo hipoglucemia grave en el 1,8%, 2,7%, y 2,5% de los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg, y placebo, respectivamente. Cuando se añadió canagliflozina al tratamiento con sulfonilurea, se observó hipoglucemia en el 4,1%, 12,5%, y 5,8% de los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg, y placebo, respectivamente (ver secciones 4.2 y 4.5).

Infecciones micóticas genitales

Se notificó candidiasis vulvovaginal (incluida vulvovaginitis e infección vulvovaginal micótica) en el 10,4% y el 11,4% de las pacientes tratadas con canagliflozina 100 mg y canagliflozina 300 mg, respectivamente, en comparación con el 3,2% en las pacientes tratadas con placebo. La mayoría de los casos referidos de candidiasis vulvovaginal ocurrieron durante los primeros cuatro meses de tratamiento con canagliflozina. Entre las pacientes que recibieron canagliflozina, el 2,3% presentaron más de una infección. En total, el 0,7% de las pacientes interrumpieron el tratamiento con canagliflozina debido a candidiasis vulvovaginal (ver sección 4.4).

Se notificó balanitis o balanopostitis candidiásica en el 4,2% y el 3,7% de los varones tratados con canagliflozina 100 mg y canagliflozina 300 mg, respectivamente, en comparación con el 0,6% en los varones tratados con placebo. Entre los varones que recibieron canagliflozina, el 0,9% presentaron más de una infección. En total, el 0,5% de los varones interrumpieron el tratamiento con

canagliflozina debido a balanitis o balanopostitis candidiásica. Rara vez se notificó fimosis y en algunos casos se realizó una circuncisión (ver sección 4.4).

Infecciones del tracto urinario

Las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente con canagliflozina 100 mg y 300 mg (5,9% frente a 4,3%, respectivamente) en comparación con el 4,0% con placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas, sin que aumentara la frecuencia de reacciones adversas graves. Los pacientes respondieron a los tratamientos habituales y continuaron el tratamiento con canagliflozina.

Fractura ósea

En un estudio cardiovascular de 4.327 pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, las tasas de incidencia de fractura ósea fueron 1,6; 1,6 y 1,1 por cada 100 pacientes/año de exposición a canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente, teniendo lugar el desequilibrio en la incidencia de fractura dentro de las primeras 26 semanas de terapia. En otros estudios de diabetes tipo 2 con canagliflozina, que incluyeron una población general con diabetes de aproximadamente 5.800 pacientes, no se observó diferencia en el riesgo de fractura respecto al control. Después de 104 semanas de tratamiento, canagliflozina no afectó negativamente la densidad mineral ósea.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En un análisis de ocho estudios controlados con placebo y con control activo, el perfil de seguridad en pacientes de edad avanzada fue generalmente similar al de los pacientes más jóvenes. Los pacientes ≥ 75 años de edad tuvieron una incidencia mayor de reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen (como mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión) con incidencias del 4,9%, el 8,7% y el 2,6% con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y el grupo control, respectivamente. Se notificaron reducciones de la TFG_e (-3,6% y -5,2%) con canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, en comparación con el grupo control (-3,0%) (ver secciones 4.2 y 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal (TFG_e < 60 ml/min/1,73 m² o CrCl < 60 ml/min)

Los pacientes con una TFG_e basal < 60 ml/min/1,73 m² o un CrCl < 60 ml/min presentaron una mayor incidencia de reacciones adversas asociadas a depleción del volumen (p. ej., mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión) con incidencias del 4,7%, 8,1%, y 1,5% con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg, y placebo, respectivamente (ver secciones 4.2 y 4.4).

La incidencia global de elevación del potasio sérico fue mayor en los pacientes con insuficiencia renal moderada con incidencias del 7,5%, 12,3% y 8,1% con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente. En general, las elevaciones fueron transitorias y no precisaron ningún tratamiento específico.

Se observaron elevaciones de la creatinina sérica del 10-11% y del BUN de aproximadamente el 12% con las dos dosis de canagliflozina. El porcentaje de pacientes con mayores reducciones de la TFG_e (> 30%) respecto al valor basal a lo largo del tratamiento fue del 9,3%, el 12,2% y el 4,9% con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente. Al final del estudio, el 3,0% de los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg, el 4,0% de los tratados con canagliflozina 300 mg y el 3,3% de los que recibieron placebo presentaron ese tipo de reducciones (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

Tratamiento

En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte habituales como, por ejemplo, eliminar del tubo digestivo el producto no absorbido, proceder a la vigilancia clínica e instaurar el tratamiento de soporte, en su caso. La eliminación de canagliflozina durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas fue insignificante. No se espera que canagliflozina se elimine mediante diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, otros fármacos antihiper glucemiantes, excluidas las insulinas. Código ATC: A10BX11.

Mecanismo de acción

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

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

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

Efectos farmacodinámicos

Se observaron reducciones del UR_G y aumentos de la EUG dependientes de la dosis tras la administración de dosis únicas y múltiples de canagliflozina a pacientes con diabetes tipo 2. Con un valor inicial del UR_G de aproximadamente 13 mmol/l, se observó una supresión máxima del UR_G medio durante 24 horas con la dosis diaria de 300 mg de hasta aproximadamente 4 mmol/l a 5 mmol/l en pacientes con diabetes tipo 2 en estudios de fase 1, lo que sugiere un bajo riesgo de hipoglucemia inducida por el tratamiento. Las reducciones en el UR_G causaron un aumento de la EUG en sujetos con diabetes tipo 2 tratados con 100 mg o con 300 mg de canagliflozina de 77 g/día a 119 g/día en los

estudios de fase 1; la EUG observada se traduce en una pérdida de 308 kcal/día a 476 kcal/día. Las reducciones en el UR_G y los incrementos de la EUG se mantuvieron durante las 26 semanas del período de tratamiento en pacientes con diabetes tipo 2. Se observaron incrementos moderados (generalmente < 400 ml a 500 ml) en el volumen diario de orina que se atenuaron después de varios días de administración. La excreción urinaria de ácido úrico aumentó de forma transitoria por efecto de canagliflozina (incremento del 19% en comparación con el valor basal del día 1 y posterior atenuación hasta el 6% el día 2 y hasta el 1% el día 13). Este efecto se acompañó de una reducción sostenida en las concentraciones de ácido úrico de aproximadamente el 20%.

En un estudio de dosis única realizado en pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con 300 mg antes de una comida variada retrasó la absorción intestinal de glucosa y redujo la glucosa posprandial a través de un mecanismo tanto renal como no renal.

Eficacia clínica y seguridad

Un total de 10.285 pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en nueve estudios doble ciego y controlados de seguridad y eficacia para evaluar los efectos de Invokana en el control glucémico. La distribución por razas fue: 72% caucásicos, 16% asiáticos, 4% negros y 8% otros grupos. El 16% de los pacientes eran hispanos. Aproximadamente el 58% de los pacientes eran varones. Los pacientes tenían una edad media global de 59,6 años (intervalo de 21 años a 96 años), con 3.082 pacientes ≥ 65 años de edad y 510 pacientes ≥ 75 años de edad. El 58% de los pacientes tenían un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². En el programa de desarrollo clínico se evaluó a 1.085 pacientes con una TFGe basal de 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m².

Estudios controlados con placebo

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

Tabla 2: Resultados de eficacia procedentes de estudios clínicos controlados con placebo^a

Monoterapia (26 semanas)			
	Canagliflozina		Placebo (N = 192)
	100 mg (N=195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
Valor basal (media)	8,06	8,01	7,97
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,77	-1,03	0,14
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	NP ^c
Pacientes (%) que logran una HbA_{1c} < 7%	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Peso corporal			
Valor basal (media) en kg	85,9	86,9	87,5
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-2,8	-3,9	-0,6
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	NP ^c

Tratamiento doble con metformina (26 semanas)			
	Canagliflozina + metformina		Placebo + metformina (N=183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Valor basal (media)	7,94	7,95	7,96
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,79	-0,94	-0,17
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	NP ^c
Pacientes (%) que logran una HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Peso corporal			
Valor basal (media) en kg	88,7	85,4	86,7
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-3,7	-4,2	-1,2
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	NP ^c
Tratamiento triple con metformina y sulfonilurea (26 semanas)			
	Canagliflozina + metformina y sulfonilurea		Placebo + metformina y sulfonilurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Valor basal (media)	8,13	8,13	8,12
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,85	-1,06	-0,13
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	NP ^c
Pacientes (%) que logran una HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Peso corporal			
Valor basal (media) en kg	93,5	93,5	90,8
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-2,1	-2,6	-0,7
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	NP ^c
Tratamiento añadido a insulina^d (18 semanas)			
	Canagliflozina + insulina		Placebo + insulina (N=565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Valor basal (media)	8,33	8,27	8,20
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,63	-0,72	0,01
Variación respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	NP ^c
Pacientes (%) que logran una HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Peso corporal			
Valor basal (media) en kg	96,9	96,7	97,7
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-1,8	-2,3	0,1
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	NP ^c

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

^b p<0,001 frente a placebo.

^c No procede.

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

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

Estudios controlados con tratamiento activo

Se comparó canagliflozina con glimepirida como tratamiento doble con metformina y con sitagliptina como tratamiento triple con metformina y sulfonilurea (tabla 3). Canagliflozina 100 mg como tratamiento doble con metformina produjo reducciones similares de la HbA_{1c} respecto al valor basal y canagliflozina 300 mg produjo reducciones mayores ($p < 0,05$) de la HbA_{1c} en comparación con glimepirida, demostrando la no inferioridad. Una menor proporción de pacientes tratados con canagliflozina 100 mg (5,6%) y canagliflozina 300 mg (4,9%) experimentó al menos un episodio de hipoglucemia durante las 52 semanas de tratamiento en comparación con el grupo tratado con glimepirida (34,2%). En un estudio en el que se comparó canagliflozina 300 mg con sitagliptina 100 mg en un tratamiento triple con metformina y sulfonilurea, canagliflozina demostró una reducción no inferior ($p < 0,05$) y superior ($p < 0,05$) de la HbA_{1c} en comparación con sitagliptina. La incidencia de episodios de hipoglucemia con canagliflozina 300 mg y sitagliptina 100 mg fue del 40,7% y del 43,2%, respectivamente. Se observaron también mejorías significativas en el peso corporal y reducciones de la presión arterial sistólica en comparación tanto con glimepirida como con sitagliptina.

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

Comparación con glimepirida como tratamiento doble con metformina (52 semanas)			
	Canagliflozina + metformina		Glimepirida (ajustada) + metformina (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Valor basal (media)	7,78	7,79	7,83
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,82	-0,93	-0,81
Diferencia respecto a glimepirida (media ajustada) (IC del 95%)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	NP ^c
Pacientes (%) que logran una HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Peso corporal			
Valor basal (media) en kg	86,8	86,6	86,6
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-4,2	-4,7	1,0
Diferencia respecto a glimepirida (media ajustada) (IC del 95%)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	NP ^c
Comparación con sitagliptina como tratamiento triple con metformina y sulfonilurea (52 semanas)			
	Canagliflozina 300 mg + metformina y sulfonilurea (N = 377)		Sitagliptina 100 mg + metformina y sulfonilurea (N=378)
HbA_{1c} (%)			
Valor basal (media)	8,12		8,13
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-1,03		-0,66
Diferencia respecto a sitagliptina (media ajustada) (IC del 95%)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		NP ^c
Pacientes (%) que logran una HbA_{1c} < 7%	47,6		35,3

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

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

^b $p < 0,05$.

^c No procede.

^d $p < 0,001$.

Poblaciones especiales

En tres estudios realizados en poblaciones especiales (pacientes de edad más avanzada, pacientes con una TFGe de 30 ml/min/1,73 m² a < 50 ml/min/1,73 m² y pacientes con o en situación de alto riesgo de enfermedad cardiovascular), se añadió canagliflozina a los tratamientos estables para la diabetes que ya estaban recibiendo los pacientes (dieta, monoterapia o tratamiento combinado).

Pacientes de edad avanzada

Un total de 714 pacientes de ≥ 55 años de edad a ≤ 80 años de edad (227 pacientes de 65 años de edad a < 75 años de edad y 46 pacientes de 75 años de edad a ≤ 80 años de edad) con control glucémico inadecuado que estaban recibiendo tratamiento para la diabetes (medicamentos antihiper glucémicos y/o dieta y ejercicio) participaron en un estudio doble ciego y controlado con placebo de 26 semanas de duración. Se observaron variaciones estadísticamente significativas ($p < 0,001$) respecto al HbA_{1c} basal en comparación con placebo de -0,57% y -0,70% con 100 mg y 300 mg, respectivamente (ver secciones 4.2 y 4.8).

Pacientes con TFGe de 45 a < 60 ml/min/1,73 m²

En un análisis conjunto de pacientes (N= 721) con una TFGe basal de 45 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², canagliflozina consiguió una reducción clínicamente significativa de la HbA_{1c} respecto a placebo de -0,47% con canagliflozina 100 mg y de -0,52% con canagliflozina 300 mg. Los pacientes con una TFGe basal de 45 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m² tratados con canagliflozina 100 mg y 300 mg exhibieron mejorías medias en la variación porcentual del peso corporal frente a placebo de -1,8% y -2,0%, respectivamente.

La mayoría de los pacientes con una TFGe basal de 45 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m² estaban recibiendo insulina y/o una sulfonilurea (85% [614/721]). En concordancia con el aumento esperado de la hipoglucemia cuando se añade un medicamento no hipoglucemiante a insulina y/o a una sulfonilurea, se observó un aumento de episodios de hipoglucemia cuando se añadió canagliflozina a insulina y/o a una sulfonilurea (ver sección 4.8).

Glucemia en ayunas

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

Glucemia posprandial

Utilizando como provocación una comida variada, canagliflozina en monoterapia o como tratamiento añadido a uno o dos medicamentos antihiper glucémicos por vía oral redujo la glucosa posprandial respecto al valor basal en comparación con placebo de -1,5 mmol/l a -2,7 mmol/l con canagliflozina 100 mg y de -2,1 mmol/l a -3,5 mmol/l con canagliflozina 300 mg, respectivamente, debido a reducciones en la concentración preprandial de glucosa y a unas desviaciones menores de la glucosa posprandial.

Peso corporal

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

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

Seguridad cardiovascular

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

Presión arterial

En estudios controlados con placebo, el tratamiento con canagliflozina 100 mg y 300 mg produjo reducciones medias en la presión arterial sistólica de -3,9 mmHg y -5,3 mmHg, respectivamente, en comparación con placebo (-0,1 mmHg), y un efecto menor en la presión arterial diastólica con cambios medios cuando se administró canagliflozina 100 mg y 300 mg de -2,1 mmHg y -2,5 mmHg, respectivamente, en comparación con placebo (-0,3 mmHg). No se observó ningún cambio notable en la frecuencia cardíaca.

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

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con canagliflozina en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta media de canagliflozina es de aproximadamente el 65%. La coadministración de una comida rica en grasas con canagliflozina no afectó a la farmacocinética de canagliflozina; por consiguiente, Invokana se puede tomar con o sin alimentos. No obstante, teniendo en cuenta la posibilidad de que se reduzcan las desviaciones posprandiales de la glucosa plasmática como consecuencia de la absorción intestinal diferida de glucosa, se recomienda tomar Invokana antes de la primera comida del día (ver secciones 4.2 y 5.1).

Distribución

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

Biotransformación

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

En estudios *in vitro*, canagliflozina, a concentraciones más altas que las concentraciones terapéuticas, no inhibió el citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, o CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, ni indujo CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. No se observó efecto clínico relevante en el citocromo CYP3A4 *in vivo* (ver sección 4.5).

Eliminación

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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

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

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

La eliminación de canagliflozina mediante hemodiálisis fue irrelevante.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

No se consideró que estas diferencias fueran clínicamente significativas. No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática de Child-Pugh clase C (grave).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

La edad no tiene ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de canagliflozina según un análisis de farmacocinética poblacional (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

Población pediátrica

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

Otras poblaciones especiales

Farmacogenética

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Canagliflozina no ha mostrado efectos sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano en rata, a exposiciones de hasta 19 veces la exposición humana a la máxima dosis humana recomendada (MRHD).

En un estudio de desarrollo embrionario en ratas, se observó retraso en la osificación de los huesos metatarsianos a exposiciones sistémicas 73 veces y 19 veces mayores que la exposición clínica con la dosis de 100 mg y 300 mg. Se desconoce si el retraso en la osificación se puede atribuir a los efectos de canagliflozina en la homeostasis del calcio observada en ratas adultas. También se observaron retrasos de la osificación para la combinación de canagliflozina y metformina, que fueron más prominentes que con la metformina sola a exposiciones de canagliflozina 43 veces y 12 veces más altas que la exposición clínica a dosis de 100 mg y 300 mg.

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

Un estudio realizado en ratas jóvenes a las que se les administró canagliflozina desde el día 1 hasta el día 90 después del parto, no mostró aumento de sensibilidad comparado con los efectos observados en ratas adultas. Sin embargo, se observó dilatación de la pelvis renal con un Nivel de Exposición sin Efectos Observados (NOEL), a exposiciones 2,4 veces y 0,6 veces la exposición clínica a la dosis de 100 mg y 300 mg, respectivamente, y no reversionó totalmente dentro del periodo de recuperación de aproximadamente un mes. Los hallazgos renales persistentes en ratas jóvenes pueden ser muy probablemente atribuidos a la reducción de la capacidad del riñón de rata en desarrollo para manejar el aumento de volumen de orina causado por canagliflozina, ya que la maduración funcional del riñón de rata continúa hasta las 6 semanas de edad.

Canagliflozina no aumentó la incidencia de tumores en ratones macho y hembra en un estudio de 2 años de duración con dosis de 10, 30 y 100 mg/kg. La dosis más alta de 100 mg/kg equivalía a casi 14 veces la dosis clínica de 300 mg sobre la base de la exposición AUC. Canagliflozina aumentó la incidencia de tumores testiculares de células de Leydig en ratas macho con todas las dosis estudiadas (10, 30 y 100 mg/kg); la dosis más baja de 10 mg/kg es aproximadamente 1,5 veces la dosis clínica de 300 mg sobre la base de la exposición AUC. Las dosis más altas de canagliflozina (100 mg/kg) en ratas macho y hembra aumentaron la incidencia de feocromocitomas y tumores de los túbulos renales. Teniendo en cuenta la exposición AUC, el NOEL de 30 mg/kg/día para los feocromocitomas y los tumores de túbulos renales es aproximadamente 4,5 veces la exposición con la dosis clínica diaria de 300 mg. Teniendo en cuenta los estudios mecanísticos preclínicos y clínicos, los tumores de células de Leydig, los tumores de túbulos renales y los feocromocitomas se consideran específicos de las ratas. Los tumores de túbulos renales y los feocromocitomas inducidos por canagliflozina en ratas parecen estar causados por una malabsorción de hidratos de carbono como consecuencia de la actividad inhibitoria de canagliflozina en el SGLT1 intestinal de la rata; los estudios clínicos mecanísticos no han demostrado una malabsorción de los hidratos de carbono en seres humanos con dosis de canagliflozina de hasta 2 veces la dosis clínica máxima recomendada. Los tumores de células de Leydig se asocian a un aumento de la hormona luteinizante (LH), que es un mecanismo conocido de formación de tumores de células de Leydig en las ratas. En un estudio clínico de 12 semanas de duración, no se observó un aumento de la LH sin estímulos en pacientes varones tratados con canagliflozina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos

Lactosa anhidra
Celulosa microcristalina
Hidroxipropil celulosa
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister precortado unidosis de cloruro de polivinilo /Aluminio (PVC/Al).
Envases de 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1, y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/884/005 (10 comprimidos)
EU/1/13/884/006 (30 comprimidos)
EU/1/13/884/007 (90 comprimidos)
EU/1/13/884/008 (100 comprimidos)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15 de noviembre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Italia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización. Posteriormente el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias, según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (Farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN EXTERNA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Invokana 100 mg comprimidos recubiertos con película
Invokana 300 mg comprimidos recubiertos con película
canagliflozina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene canagliflozina hemihidrato equivalente a 100 mg de canagliflozina.

Cada comprimido recubierto con película contiene canagliflozina hemihidrato equivalente a 300 mg de canagliflozina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película
10 x 1 comprimidos recubiertos con película
30 x 1 comprimidos recubiertos con película
90 x 1 comprimidos recubiertos con película
100 x 1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/884/001 (100 mg - 10 comprimidos)
EU/1/13/884/002 (100 mg - 30 comprimidos)
EU/1/13/884/003 (100 mg - 90 comprimidos)
EU/1/13/884/004 (100 mg - 100 comprimidos)
EU/1/13/884/005 (300 mg - 10 comprimidos)
EU/1/13/884/006 (300 mg - 30 comprimidos)
EU/1/13/884/007 (300 mg - 90 comprimidos)
EU/1/13/884/008 (300 mg - 100 comprimidos)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

invokana 100 mg
invokana 300 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Invokana 100 mg comprimidos
Invokana 300 mg comprimidos
canagliflozina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Invokana 100 mg comprimidos recubiertos con película Invokana 300 mg comprimidos recubiertos con película canagliflozina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Invokana y para qué se utiliza

Invokana contiene el principio activo canagliflozina, que pertenece a un grupo de medicamentos que se denominan “antihiperoglucémicos.”

Los “antihiperoglucémicos” son medicamentos que se utilizan en pacientes adultos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Este medicamento actúa eliminando una mayor cantidad de azúcar de su cuerpo a través de la orina. De esta forma disminuye la cantidad de azúcar en su sangre.

Invokana se administra en monoterapia o combinado con otros medicamentos que ya puede estar tomando para tratar su diabetes tipo 2 (como metformina, insulina, un inhibidor de DPP-4 [como sitagliptina, saxagliptina o linagliptina], una sulfonilurea [como glimepirida o glipizida], o pioglitazona) que reducen los niveles de azúcar en sangre. Es posible que ya esté tomando uno o más de estos medicamentos para tratar su diabetes tipo 2.

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

¿Qué es la diabetes tipo 2?

La diabetes tipo 2 es un trastorno en el cual el organismo no fabrica insulina suficiente y la insulina que produce no funciona bien. También puede ser que su organismo fabrique demasiado azúcar. Cuando esto ocurre, el azúcar (glucosa) se acumula en la sangre. Esto puede producir enfermedades médicas graves, como enfermedad cardíaca, enfermedad renal, ceguera y amputaciones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Invokana

No tome Invokana:

- si es alérgico a canagliflozina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

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

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

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica en su caso (o si tiene dudas), hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar este medicamento.

Funcionamiento de los riñones

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

Glucosa en orina

Debido a cómo actúa este medicamento, su orina dará positivo en azúcar (glucosa) mientras esté tomando este medicamento.

Niños y adolescentes

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

Toma de Invokana con otros medicamentos

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

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

- otros antidiabéticos, ya sea insulina o una sulfonilurea (como glimepirida o glipizida), puede que su médico decida reducir su dosis para evitar una bajada excesiva de los niveles de azúcar en sangre (hipoglucemia)

- medicamentos para bajar la presión sanguínea (antihipertensivos), incluyendo diuréticos (medicamentos utilizados para eliminar el exceso de líquidos en su organismo) ya que este medicamento también puede bajar su presión sanguínea por eliminación de líquidos en el organismo. Al principio de la sección 4 “Posibles efectos adversos” se enumeran posibles síntomas de excesiva pérdida de líquidos en su organismo.
- Hierba de San Juan o hipérico (un medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión)
- carbamazepina, fenitoína o fenobarbital (medicamentos utilizados para controlar las convulsiones)
- efavirenz o ritonavir (medicamento utilizado para tratar la infección por el VIH)
- rifampicina (antibiótico utilizado para tratar la tuberculosis)
- colestiramina (medicamento utilizado para reducir los niveles de colesterol en sangre). Ver sección 3, “Cuando esté tomando este medicamento”.
- digoxina o digitoxina (medicamentos utilizados para ciertos problemas cardíacos). Si toma Invokana, es posible que haya que medir los niveles de digoxina o digitoxina en su sangre.
- dabigatran (medicamento anticoagulante que disminuye el riesgo de formación de coágulos de sangre)

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Invokana no se debe utilizar durante el embarazo. Consulte a su médico la mejor forma de interrumpir Invokana y controlar su glucosa sanguínea tan pronto como sepa que está embarazada.

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

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Invokana sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta y utilizar herramientas o máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunos pacientes pueden sentir mareo o aturdimiento, lo que puede afectar a su capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar herramientas o máquinas.

La toma de Invokana con otros medicamentos para la diabetes llamados sulfonilureas (como glimepirida o glipizida) o insulina puede aumentar el riesgo de bajada de los niveles de azúcar en sangre (hipoglucemia). Los síntomas incluyen visión borrosa, hormigueo en los labios, temblor, sudoración, palidez, cambio del estado de ánimo, ansiedad o confusión. Todo ello puede afectar a su capacidad para conducir, montar en bicicleta y utilizar herramientas o máquinas. Informe a su médico tan pronto como sea posible si usted tiene algún síntoma de azúcar bajo en sangre.

Invokana contiene lactosa

Si el médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Invokana

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

Cuánto debe tomar

- La dosis de inicio recomendada de Invokana es de un comprimido de 100 mg al día. Su médico decidirá si debe aumentar la dosis a 300 mg.
- Su médico puede limitar la dosis a 100 mg si usted tiene problemas de riñón.
- Su médico le recetará la dosis adecuada para usted.

Cuando esté tomando este medicamento

- Trague el comprimido entero con medio vaso de agua.
- Puede tomar el comprimido con o sin comida. Lo mejor es tomar el comprimido antes de la primera comida del día.
- Intente tomarlo siempre a la misma hora del día. Esto le ayudará a recordar tomarlo.
- Si su médico le ha recetado canagliflozina junto con un secuestrador del ácido biliar como colestiramina (medicamento para disminuir el colesterol) debe tomar canagliflozina al menos 1 hora antes o de 4 a 6 horas después de tomar el secuestrador de ácido biliar.

Su médico puede recetarle Invokana con algún otro medicamento antihiper glucémico. Recuerde tomar todos los medicamentos siguiendo las instrucciones de su médico para conseguir los mejores resultados para su salud.

Dieta y ejercicio

Para controlar su diabetes, usted todavía necesita seguir el consejo de su médico, farmacéutico o enfermero sobre dieta y ejercicio. En particular, si usted sigue una dieta diabética de control de peso, debe continuarla mientras toma este medicamento.

Si toma más Invokana del que debe

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

Si olvidó tomar Invokana

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

Si interrumpe el tratamiento con Invokana

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

Deshidratación (poco frecuente, puede afectar a 1 de cada 100 personas)

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

Posibles síntomas de deshidratación son:

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

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

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

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

- aumento de los niveles de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre
- pérdida rápida de peso
- náuseas o vómitos
- dolor de estómago
- sed excesiva
- respiración rápida y profunda
- confusión
- somnolencia o cansancio poco habituales
- olor dulce en su aliento, sabor dulce o metálico en su boca u olor diferente de su orina o sudor.

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

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

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

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

Posibles síntomas de una bajada de azúcar en sangre son:

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

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

Otros efectos adversos:

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

- infecciones vaginales por hongos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- erupción cutánea o enrojecimiento del pene o el prepucio (infección micótica)
- infecciones del tracto urinario
- cambios en la orina (como necesidad más frecuente de orinar o mayor producción de orina, necesidad urgente de orinar, necesidad de orinar por la noche)
- estreñimiento
- sensación de sed
- náuseas
- los análisis de sangre pueden mostrar alteraciones en los niveles de lípidos (colesterol) y aumento en el recuento de glóbulos rojos en sangre (hematocrito).

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

- erupción cutánea o enrojecimiento de la piel, esto puede causar picor e incluir bultos protuberantes, erupción con exudación o ampollas.
- habones
- los análisis de sangre pueden mostrar alteraciones relacionadas con la función renal (creatinina o urea) o potasio
- los análisis de sangre pueden mostrar aumento de los niveles de fosfato en sangre
- fractura ósea

- fallo del riñón (principalmente como consecuencia de la pérdida de gran cantidad de líquido de su organismo).

Frecuencia no conocida

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Invokana

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si observa indicios visibles de deterioro o manipulación.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Invokana

- El principio activo es canagliflozina.
 - Cada comprimido contiene 100 mg o 300 mg de canagliflozina.
- Los demás componentes son:
 - núcleo del comprimido: croscarmelosa sódica, hidroxipropil celulosa, lactosa anhidro, estearato de magnesio y celulosa microcristalina
 - cubierta pelicular: macrogol (3350), alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio (E171). El comprimido de 100 mg contiene también óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

- Invokana 100 mg comprimidos recubiertos con película (comprimidos) es de color amarillo, con forma de cápsula, de 11 mm de longitud, con “CFZ” grabado en una cara y “100” en la otra.
- Invokana 300 mg comprimidos recubiertos con película (comprimidos) es de color blanco, con forma de cápsula, de 17 mm de longitud, con “CFZ” grabado en una cara y “300” en la otra.

Invokana está disponible en blisters precortados unidos de PVC/aluminio. Los tamaños de envase son cajas de cartón de 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1, o 100 x 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Bélgica

Fabricante

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

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

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

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

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.
Oreškovićeve 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
Λεωφόρος Γιάννου 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

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Fecha de la última revisión de este prospecto {mes AAAA}.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.