

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Invokana 100 mg compresse rivestite con film  
Invokana 300 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Invokana 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 100 mg di canagliflozin.

*Eccipiente(i) con effetti noti:*

Ogni compressa contiene 39,2 mg di lattosio.

### Invokana 300 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 300 mg di canagliflozin.

*Eccipiente(i) con effetti noti:*

Ogni compressa contiene 117,78 mg di lattosio.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

### Invokana 100 mg compresse rivestite con film

Compressa gialla, a forma di capsula, lunga circa 11 mm, a rilascio immediato e rivestita con film, contrassegnata con "CFZ" su un lato e "100" sull'altro lato.

### Invokana 300 mg compresse rivestite con film

Compressa bianca, a forma di capsula, lunga circa 17 mm, a rilascio immediato e rivestita con film, contrassegnata con "CFZ" su un lato e "300" sull'altro lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Invokana è indicato per il trattamento di pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 non sufficientemente controllato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico:

- come monoterapia quando la metformina è considerata inappropriata a causa di intolleranza o controindicazioni
- in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete.

Per i risultati degli studi relativi all'associazione di terapie, agli effetti sul controllo glicemico, agli eventi cardiovascolari e renali e alle popolazioni studiate, vedere i paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

Per il controllo glicemico, La dose iniziale raccomandata di canagliflozin è 100 mg una volta al giorno per via orale. Nei pazienti che tollerano canagliflozin 100 mg una volta al giorno che hanno una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR)  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o una clearance della creatinina (CrCl, creatinine clearance)  $\geq 60$  mL/min e che necessitano di un controllo glicemico più stretto, la dose può essere aumentata a 300 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4). Per le raccomandazioni relative all'aggiustamento della dose in base all'eGFR, fare riferimento alla Tabella 1.

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

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

### Popolazioni speciali

#### *Pazienti anziani ( $\geq 65$ anni)*

Si deve tenere conto della funzionalità renale e del rischio di deplezione di volume (vedere paragrafo 4.4).

#### *Compromissione renale*

Per il trattamento della nefropatia diabetica, deve essere utilizzata una dose di 100 mg di canagliflozin una volta al giorno (vedere Tabella 1) in aggiunta allo standard di cura (ad es. ACE-inibitori o ARB). Poiché l'efficacia di canagliflozin nel ridurre la glicemia risulta ridotta nei pazienti con insufficienza renale moderata e verosimilmente assente nei pazienti con insufficienza renale grave, se è necessario un controllo glicemico addizionale si deve considerare l'aggiunta di altri agenti anti-iperglicemizzanti. Per le raccomandazioni relative all'aggiustamento della dose in base all'eGFR, fare riferimento alla Tabella 1.

**Tabella 1: Raccomandazioni relative all'aggiustamento della dose<sup>a</sup>**

eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) o CrCl (mL/min)	Dose totale giornaliera di canagliflozin
$\geq 60$	Iniziare con 100 mg.  Nei pazienti che tollerano 100 mg e richiedono un controllo glicemico addizionale, la dose può essere aumentata a 300 mg.
Da 30 a $< 60^b$	Usare 100 mg.
$< 30^{b,c}$	Continuare con 100 mg nei pazienti che stavano già assumendo Invokana <sup>d</sup> .  Invokana non deve essere iniziato.

<sup>a</sup> Vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2.

<sup>b</sup> Se è necessario un controllo glicemico addizionale, si deve considerare l'aggiunta di altri agenti anti-iperglicemizzanti.

<sup>c</sup> Con rapporto albumina/creatinina nell'urina albuminuria  $> 300$  mg/dieg

<sup>d</sup> Continuare la somministrazione fino alla dialisi o al trapianto renale.

### *Compromissione epatica*

Per i pazienti con compromissione lieve o moderata della funzionalità epatica non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Canagliflozin non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa e non è raccomandato per l'impiego in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

### *Popolazione pediatrica*

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

### Modo di somministrazione

Per uso orale.

Invokana deve essere assunto per via orale una volta al giorno, preferibilmente prima del primo pasto della giornata. Le compresse devono essere deglutite intere.

Se viene dimenticata una dose, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda. Non si deve però assumere una dose doppia nello stesso giorno.

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Compromissione renale

L'efficacia di canagliflozin per il controllo glicemico dipende dalla funzione renale e l'efficacia risulta ridotta nei pazienti con insufficienza renale moderata e praticamente assente nei pazienti con insufficienza renale severa (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  o  $CrCl < 60 \text{ mL/min}$  è stata riportata una incidenza più elevata di reazioni avverse associate a deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione), in particolare con la dose da 300 mg. Inoltre, in questi pazienti è stato riportato un numero maggiore di eventi di livelli elevati di potassio e di livelli maggiormente aumentati di creatinina sierica e azoto ureico (BUN, Blood Urea Nitrogen) (vedere paragrafo 4.8).

Pertanto, la dose di canagliflozin deve essere limitata a 100 mg una volta al giorno nei pazienti con  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  o  $CrCl < 60 \text{ mL/min}$  (vedere paragrafo 4.2).

Indipendentemente dall'eGFR prima del trattamento, i pazienti trattati con canagliflozin presentavano una iniziale riduzione dell'eGFR che successivamente si è attenuata nel tempo (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Il monitoraggio della funzione renale è raccomandato come segue:

- Prima di iniziare canagliflozin ed in seguito almeno annualmente (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2)
- Prima di iniziare la somministrazione concomitante di farmaci che possono ridurre la funzione renale e in seguito periodicamente.

Esiste esperienza nell'uso di canagliflozin per il trattamento della malattia renale diabetica ( $eGFR \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) con e senza albuminuria. Sebbene entrambi i gruppi di pazienti ne abbiano tratto beneficio, i pazienti con albuminuria possono trarre maggiori benefici dal trattamento con canagliflozin.

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

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

Deve essere usata cautela nei pazienti per i quali un calo della pressione sanguigna indotto da canagliflozin può rappresentare un rischio, come pazienti con malattie cardiovascolari note, pazienti con eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, pazienti in terapia anti-ipertensiva con una storia di ipotensione, pazienti in terapia con diuretici o pazienti anziani (≥ 65 anni di età) (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

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

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

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

## Chetoacidosi diabetica

Sono stati riportati rari casi di chetoacidosi diabetica (DKA), compresi casi potenzialmente pericolosi per la vita e fatali, in pazienti trattati con inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2, Sodium-glucose co-transporter 2), tra cui canagliflozin. In diversi casi, la condizione clinica si è presentata in maniera atipica, con valori di glucosio nel sangue solo moderatamente aumentati, inferiori a 14 mmol/L (250 mg/dL). Non è noto se la DKA ha più probabilità di verificarsi con dosi più elevate di canagliflozin. Il rischio di DKA è maggiore nei pazienti con una funzionalità renale moderatamente o severamente ridotta che necessitano di insulina.

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

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

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che sono ricoverati in ospedale per interventi di chirurgia maggiore o per gravi malattie acute. In questi pazienti è raccomandato il monitoraggio dei chetoni. La misurazione dei livelli di chetoni nel sangue è privilegiata rispetto a quella nelle urine. Il trattamento con canagliflozin può essere riavvato quando i valori dei chetoni sono normali e le condizioni del paziente si sono stabilizzate.

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

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

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

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

#### Amputazioni a carico degli arti inferiori

In studi clinici a lungo termine su canagliflozin in pazienti affetti da diabete di tipo 2 con malattia cardiovascolare (CVD) accertata o con almeno 2 fattori di rischio di CVD, Invokana era associato a un rischio di amputazione superiore a carico degli arti inferiori rispetto al placebo (0,63 versus 0,34 eventi per 100 pazienti/anno, rispettivamente) e tale aumento riguardava principalmente le dita dei piedi e del metatarso (vedere paragrafo 4.8). In uno studio clinico a lungo termine in pazienti affetti da diabete di tipo 2 e nefropatia diabetica, non è stata osservata alcuna differenza nel rischio di amputazioni a carico degli arti inferiori nei pazienti trattati con canagliflozin 100 mg rispetto al placebo. In questo studio sono state adottate le misure precauzionali di seguito indicate. Poiché non è stato stabilito un meccanismo alla base di tali eventi, i fattori di rischio per l'amputazione, oltre ai fattori di rischio generali, sono sconosciuti.

Prima di iniziare Invokana, tenere in considerazione i fattori nell'anamnesi del paziente che possono aumentare il rischio di amputazione. Come misure precauzionali, occorre considerare un attento monitoraggio dei pazienti con un rischio più elevato di casi di amputazione e la raccomandazione ai pazienti circa l'importanza preventiva della cura routinaria del piede e del mantenimento di un'adeguata idratazione. Deve essere presa in considerazione anche l'interruzione del trattamento con Invokana nei soggetti che sviluppano a livello degli arti inferiori eventi significativi che possano precedere l'amputazione come ulcere cutanee, infezioni, osteomielite o gangrena.

#### Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)

In pazienti donne e uomini che assumono inibitori SGLT2 sono stati riportati casi post-marketing di fascite necrotizzante del perineo (nota anche come gangrena di Fournier). Questo è un evento raro ma serio e potenzialmente mortale che richiede un intervento chirurgico urgente e un trattamento antibiotico.

I pazienti devono essere avvisati di consultare un medico se manifestano una combinazione di sintomi di dolore, indolenzimento, eritema o gonfiore nell'area genitale o perineale, con febbre o malessere. Bisogna essere consapevoli che l'infezione uro-genitale o l'ascesso perineale possono precedere la fascite necrotizzante. Se si sospetta la gangrena di Fournier, Invokana deve essere sospeso e deve essere avviato un trattamento tempestivo (inclusi antibiotici e rimozione chirurgica).

### Ematocrito elevato

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

### Pazienti anziani (> 65 anni)

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

### Infezioni micotiche genitali

Coerentemente al meccanismo di inibizione del SGLT2 con aumentata escrezione urinaria di glucosio (UGE, Urinary Glucose Excretion), negli studi clinici con canagliflozin sono stati riportati casi di candidosi vulvovaginale nelle donne e balaniti o balanopostiti negli uomini (vedere paragrafo 4.8). I pazienti di entrambi i sessi con una storia di infezioni micotiche genitali avevano maggiore probabilità di sviluppare un'infezione. Balaniti e balanopostiti si sono verificate soprattutto in pazienti non circumcisi, che in alcuni casi sono esitate in fimosi e/o circoncisione. La maggior parte delle infezioni micotiche genitali sono guarite con trattamenti antifungini topici, prescritti dal medico o di automedicazione, continuando la terapia con Invokana.

### Infezioni delle vie urinarie

In pazienti trattati con canagliflozin sono stati segnalati casi post-marketing di infezioni complicate delle vie urinarie, incluse pielonefrite e urosepsi, che spesso hanno determinato l'interruzione del trattamento. Nei pazienti con infezioni complicate delle vie urinarie deve essere presa in considerazione l'interruzione temporanea di canagliflozin.

### Insufficienza cardiaca

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

### Parametri urinari di laboratorio

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

### Intolleranza al lattosio

Le compresse contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio"

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

### Interazioni farmacodinamiche

#### Diuretici

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

#### Insulina e secretagoghi dell'insulina

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

### Interazioni farmacocinetiche

#### Effetti di altri medicinali su canagliflozin

Canagliflozin viene metabolizzato principalmente attraverso la coniugazione con glucuronide mediata dalla uridina 5'-difosfo (UDP) glucuroniltransferasi (UGT) 1A9 e 2B4. Canagliflozin è trasportato dalla glicoproteina-P (P-gp) e dalla proteina della resistenza del cancro al seno (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein).

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

Se un induttore combinato di questi enzimi UGT e proteine di trasporto deve essere somministrato insieme a canagliflozin, è appropriato monitorare il controllo glicemico per valutare la risposta a canagliflozin. Se un induttore di questi enzimi UGT deve essere co-somministrato a canagliflozin, deve essere considerato un aumento della dose a 300 mg una volta al giorno se i pazienti tollerano al momento canagliflozin 100 mg una volta al giorno, hanno un eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl  $\geq 60$  mL/min e richiedono un controllo glicemico addizionale. Nei pazienti con un eGFR 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl 45 mL/min to  $< 60$  mL/min che assumono canagliflozin 100 mg e una terapia concomitante con un induttore dell'enzima UGT e che richiedono un controllo glicemico addizionale, devono essere prese in considerazione altre terapie ipoglicemizzanti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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

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

#### Effetti di canagliflozin su altri medicinali

##### *Digossina*

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



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

#### *Dabigatran*

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

#### *Simvastatina*

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

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

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

#### Interferenza con medicinale/test di laboratorio

##### Test 1,5- anidro-glucitolo (1,5 AG)

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

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

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

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

### Allattamento

Non è noto se canagliflozin e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di canagliflozin/metaboliti nel latte, nonché effetti farmacologicamente mediati nei cuccioli allattati e nei ratti giovani esposti a canagliflozin (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/bambini non può essere escluso. Canagliflozin non deve essere usato durante l'allattamento.

### Fertilità

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

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di canagliflozin è stata valutata in 22.645 pazienti con diabete di tipo 2, che comprendevano 13.278 pazienti trattati con canagliflozin e 9.367 pazienti trattati con il medicinale di confronto nel corso di 15 studi clinici controllati, in doppio cieco di fase 3 e di fase 4. Un totale di 10.134 pazienti è stato trattato in due studi focalizzati sugli eventi cardiovascolari per un periodo medio di esposizione di 149 settimane (223 settimane nello studio CANVAS e 94 settimane nello studio CANVAS-R) e un totale di 8.114 pazienti è stato trattato in 12 studi clinici controllati, in doppio cieco di fase 3 e di fase 4, per un periodo medio di esposizione di 49 settimane. In uno studio focalizzato sugli esiti renali, un totale di 4.397 pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia diabetica ha avuto un periodo medio di esposizione di 115 settimane.

La valutazione primaria di sicurezza e tollerabilità è stata condotta in un'analisi aggregata (n = 2.313) di quattro studi clinici della durata di 26 settimane controllati con placebo (in monoterapia e in terapia aggiuntiva con metformina, metformina e una sulfonilurea, metformina e pioglitazone). Le reazioni avverse riportate più comunemente durante il trattamento erano ipoglicemia quando associato ad insulina o una sulfonilurea, candidosi vulvovaginale, infezione del tratto urinario e poliuria o pollachiuria (cioè minzione frequente). In questi studi le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento in  $\geq 0,5\%$  di tutti i pazienti trattati con canagliflozin sono state candidosi vulvovaginale (0,7% delle pazienti donne) e balanite o balanopostite (0,5% dei pazienti uomini). Altre analisi della sicurezza (compresi i dati a lungo termine) utilizzando i dati dell'intero programma di studi di canagliflozin (studi controllati con placebo e con medicinale attivo) sono state condotte per valutare le reazioni avverse riportate in modo da identificare le reazioni avverse (Tabella 2) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

##### Tabella delle reazioni avverse

L'elenco delle reazioni avverse nella Tabella 2 si basa sull'analisi degli studi controllati con placebo e con medicinale attivo descritti sopra. Nella tabella sono anche riportate le reazioni avverse provenienti dall'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse elencate sotto sono classificate secondo la frequenza e la classificazione per organi e sistemi. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) o molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 2: Tabella delle reazioni avverse (MedDRA) provenienti dagli studi controllati con placebo<sup>a</sup> e con medicinale attivo e dall'esperienza post-marketing**

Classificazione per organi e sistemi Frequenza	Reazione avversa
<b><i>Infezioni ed infestazioni</i></b>	
molto comune	Candidiasi vulvovaginale <sup>b,j</sup>
comune	Balanite o balanopostite <sup>b,k</sup> , Infezione delle vie urinarie <sup>c</sup> (pielonefrite e urosepsi sono state riportate dall'esperienza post-marketing)

non noto	Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier) <sup>d</sup>
<b><i>Disturbi del sistema immunitario</i></b>	
raro	Reazione anafilattica
<b><i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i></b>	
molto comune	Ipoglicemia in associazione a insulina o sulfonilurea <sup>c</sup>
non comune	Disidratazione <sup>a</sup>
raro	Chetoacidosi diabetica <sup>b</sup>
<b><i>Patologie del sistema nervoso</i></b>	
non comune	Capogiro posturale <sup>a</sup> , Sincope <sup>a</sup>
<b><i>Patologie vascolari</i></b>	
non comune	Ipotensione <sup>a</sup> , Ipotensione ortostatica <sup>a</sup>
<b><i>Patologie gastrointestinali</i></b>	
comune	Stipsi, Sete <sup>f</sup> , Nausea
<b><i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i></b>	
non comune	Fotosensibilità, Eruzione cutanea <sup>g</sup> , Orticaria
raro	Angioedema
<b><i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i></b>	
non comune	Frattura ossea <sup>h</sup>
<b><i>Patologie renali e urinarie</i></b>	
comune	Poliuria o Pollachiuria <sup>i</sup>
non comune	Insufficienza renale (principalmente in un quadro di ipovolemia)
<b><i>Esami diagnostici</i></b>	
comune	Dislipidemia <sup>l</sup> , Ematocrito aumentato <sup>b,m</sup>
non comune	Creatinina ematica aumentata <sup>b,n</sup> , Urea ematica aumentata <sup>b,o</sup> , Potassio ematico aumentato <sup>b,p</sup> , Fosfato ematico aumentato <sup>q</sup>
<b><i>Procedure mediche e chirurgiche</i></b>	
non comune	Amputazioni a carico degli arti inferiori (principalmente delle dita dei piedi e del metatarso), soprattutto nei pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Correlate alla deplezione di volume; vedere paragrafo 4.4 e la descrizione delle reazioni avverse (RA) riportata di seguito.

<sup>b</sup> Vedere paragrafo 4.4 e la descrizione delle RA riportata di seguito.

<sup>c</sup> Vedere la descrizione delle RA riportata di seguito.

<sup>d</sup> Vedere paragrafo 4.4

<sup>e</sup> I profili dei dati di sicurezza dei singoli studi registrativi (inclusi studi nei pazienti con insufficienza renale moderata; pazienti anziani [ $\geq 55$  anni a  $\leq 80$  anni]; pazienti con aumentato rischio di malattia cardiovascolare e renale) erano generalmente in linea con le reazioni avverse identificate in questa tabella.

<sup>f</sup> Sete include i termini sete, bocca secca e polidipsia.

<sup>g</sup> Eruzione cutanea include i termini rash eritematoso, rash generalizzato, rash maculare, rash maculopapulare, rash papulare, rash pruriginoso, rash pustolare e rash vescicolare.

<sup>h</sup> Correlata alla frattura ossea; vedere la descrizione delle RA riportata di seguito.

<sup>i</sup> Poliuria o Pollachiuria include i termini poliuria, pollachiuria, minzione imperiosa, nicturia, e diuresi aumentata.

<sup>j</sup> Candidiasi vulvovaginale include i termini candidosi vulvovaginale, infezione micotica vulvovaginale, vulvovaginite, infezione vaginale, vulvite e infezione genitale micotica.

<sup>k</sup> Balanite o balanopostiti include i termini balanite, balanopostite, balanite da candida e infezione genitale fungina.

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

- <sup>m</sup> Variazioni medie dal basale in ematocrito erano 2,4% e 2,5% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 0,0% per placebo.
- <sup>n</sup> Variazioni percentuali medie dal basale in creatinina erano 2,8% e 4,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 1,5% per placebo.
- <sup>n</sup> Variazioni percentuali medie dal basale in azoto ureico nel sangue erano 17,1% e 18,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto al 2,7% per placebo.
- <sup>p</sup> Variazioni percentuali medie dal basale in potassio nel sangue erano 0,5% e 1,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 0,6% per placebo.
- <sup>q</sup> Variazioni percentuali medie dal basale in fosfato nel sangue erano 3,6% e 5,1% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispetto a 1,5% per placebo.

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### Chetoacidosi diabetica

In uno studio sugli esiti renali a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia diabetica, le percentuali di incidenza di casi di chetoacidosi diabetica (DKA) valutati sono state 0,21 (0,5%, 12/2.200) e 0,03 eventi (0,1%, 2/2.197) per 100 pazienti/anno di follow-up per canagliflozin 100 mg e placebo, rispettivamente; dei 14 pazienti con DKA, 8 (7 trattati con canagliflozin 100 mg e 1 con placebo) avevano un eGFR da 30 a < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> prima del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

### Amputazioni a carico degli arti inferiori

Nei pazienti con diabete di tipo 2 che presentano una malattia cardiovascolare accertata o almeno due fattori di rischio di malattia cardiovascolare, canagliflozin è stato associato a un rischio di amputazione superiore a carico degli arti inferiori secondo quanto osservato nel Programma Integrato CANVAS, comprensivo di CANVAS e CANVAS-R, due ampie sperimentazioni a lungo termine, randomizzate, controllate con placebo, atte a valutare 10.134 pazienti. Lo squilibrio si è verificato già nelle prime 26 settimane di terapia. I pazienti partecipanti agli studi CANVAS e CANVAS -R sono stati seguiti, rispettivamente, per una media di 5,7 e 2,1 anni. Indipendentemente dal trattamento con canagliflozin o placebo, il rischio di amputazione è stato più elevato nei pazienti con un'anamnesi al basale di amputazione pregressa, malattia vascolare periferica e neuropatia. Il rischio di amputazione a carico degli arti inferiori non era dose - dipendente. I risultati relativi alle amputazioni nel Programma Integrato CANVAS sono riportati nella Tabella 3.

Non vi sono state differenze nel rischio di amputazioni a carico degli arti inferiori associato all'uso di canagliflozin 100 mg rispetto al placebo (1,2 versus 1,1 eventi per 100 pazienti/anno, rispettivamente [HR: 1,11; IC 95% 0,79, 1,56]) nello studio CREDENCE, uno studio a lungo termine sugli esiti renali in 4.397 pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia diabetica (vedere paragrafo 4.4). In altri studi sul diabete di tipo 2 con canagliflozin, che hanno arruolato una popolazione diabetica generale di 8.114 pazienti, non è stata osservata alcuna differenza nel rischio di amputazione a carico degli arti inferiori rispetto al controllo.

**Tabella 3: Analisi integrata delle amputazioni negli studi CANVAS E CANVAS-R**

	<b>Placebo N = 4344</b>	<b>canagliflozin N = 5790</b>
Numero totale di soggetti con eventi, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Percentuale di incidenza (per 100 pazienti/anno)	0,34	0,63
HR (IC al 95%) rispetto a placebo		1,97 (1,41, 2,75)
Amputazione minore, n (%) <sup>*</sup>	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Amputazione maggiore, n (%) <sup>†</sup>	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

---

Nota: L'incidenza si basa sul numero di pazienti con almeno un'amputazione e non sul numero totale di eventi di amputazione. Il follow-up del paziente viene calcolato dal Giorno 1 alla data del primo evento di amputazione. Alcuni pazienti hanno subito più di un'amputazione. La percentuale di amputazioni minori e maggiori si basa sul livello più elevato di amputazioni per ciascun paziente.

\* Dita dei piedi e metatarso

† Caviglia, sotto il ginocchio e sopra il ginocchio

Tra i soggetti nel Programma CANVAS che hanno subito un'amputazione, le dita del piede e il metatarso sono risultati i siti più frequenti (71%) in entrambi i gruppi di trattamento (Tabella 3). Amputazioni multiple (alcune delle quali hanno interessato entrambi gli arti inferiori) sono state osservate di rado e in proporzioni simili in entrambi i gruppi di trattamento.

Infezioni a carico degli arti inferiori, ulcere del piede diabetico, arteriopatia periferica e gangrena sono stati gli eventi medici più comuni associati alla necessità di amputazione in entrambi i gruppi di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

### Reazioni avverse correlate alla deplezione di volume

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

In uno degli studi cardiovascolari specifici, a lungo termine (CANVAS), in cui i pazienti erano generalmente più anziani e con una maggior frequenza di complicazioni del diabete, le percentuali di incidenza delle reazioni avverse correlate alla deplezione di volume erano 2,3% con canagliflozin 100 mg, 2,9% con canagliflozin 300 mg, e 1,9% con placebo eventi per 100 pazienti/anno.

Per valutare i fattori di rischio di queste reazioni avverse è stata condotta un'analisi aggregata più ampia (N = 12.441) dei pazienti di 13 studi clinici controllati di fase 3 e di fase 4, che includevano entrambe le dosi di canagliflozin. In questa analisi aggregata, i pazienti che assumevano diuretici dell'ansa, i pazienti con eGFR al basale da 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, e i pazienti di età ≥ 75 anni hanno avuto generalmente incidenze maggiori di queste reazioni avverse. Per i pazienti che assumevano diuretici dell'ansa le percentuali di incidenza erano 5,0 con canagliflozin 100 mg e 5,7 con canagliflozin 300 mg in confronto a 4,1 eventi per 100 pazienti/anno di esposizione nel gruppo di controllo. Per i pazienti con eGFR al basale da 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, le percentuali di incidenza erano 5,2 con canagliflozin 100 mg e 5,4% con canagliflozin 300 mg in confronto a 3,1% eventi per 100 pazienti/anno di esposizione nel gruppo di controllo. Nei pazienti di età ≥ 75 anni, le percentuali di incidenza erano 5,3% con canagliflozin 100 mg e 6,1% con canagliflozin 300 mg in confronto a 2,4% eventi per 100 pazienti/anno di esposizione nel gruppo di controllo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

In uno studio sugli esiti renali a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia diabetica, la percentuale di incidenza di eventi associati a deplezione di volume era 2,84 e 2,35 eventi per 100 pazienti/anno per canagliflozin 100 mg e placebo, rispettivamente. La percentuale di incidenza aumentava con la riduzione dell'eGFR. In soggetti con eGFR da 30 a <45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, la percentuale di incidenza della deplezione di volume era superiore nel gruppo canagliflozin (4,91 eventi per 100 pazienti/anno) rispetto al gruppo placebo (2,60 eventi per 100 pazienti/anno); tuttavia, nei sottogruppi con eGFR da ≥45 a <60 ed eGFR da 60 a <90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, la percentuale di incidenza inter-gruppo era simile.

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

### *Ipoglicemia in terapia aggiuntiva con insulina o secretagoghi dell'insulina*

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

### *Infezioni micotiche genitali*

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

Balanite o balanopostite da candida si sono manifestate nei pazienti di sesso maschile trattati rispettivamente con canagliflozin e placebo con percentuali pari a 2,98 e 0,79 eventi per 100 pazienti/anno. Il 2,4% dei pazienti di sesso maschile trattati con canagliflozin ha avuto più di una infezione. La percentuale dei pazienti di sesso maschile che hanno interrotto canagliflozin a causa di balanite o balanopostite da candida è stata pari a 0,37 eventi per 100 pazienti/anno. La fimosi è stata segnalata con percentuali pari a 0,39 e 0,07 eventi per 100 pazienti/anno con canagliflozin e placebo rispettivamente. La circoncisione è stata praticata con percentuali pari a 0,31 e 0,09 eventi per 100 pazienti/anno con canagliflozin e placebo rispettivamente (vedere paragrafo 4.4).

### *Infezioni delle vie urinarie*

Negli studi clinici sono state riportate più frequentemente infezioni delle vie urinarie con canagliflozin 100 mg e 300 mg (5,9% versus 4,3%, rispettivamente) rispetto al 4,0% con placebo. La maggior parte delle infezioni era di grado da lieve a moderato, senza un aumento di reazioni avverse gravi. In questi studi, i soggetti hanno risposto ai trattamenti standard, continuando il trattamento con canagliflozin.

Tuttavia, in pazienti trattati con canagliflozin sono stati segnalati casi post-marketing di infezioni complicate delle vie urinarie, incluse pielonefrite e urosepsi, che spesso hanno determinato l'interruzione del trattamento.

### *Frattura ossea*

In uno studio cardiovascolare (CANVAS) su 4.327 soggetti trattati con malattia cardiovascolare accertata o con almeno due fattori di rischio di malattia cardiovascolare, le percentuali di incidenza di tutte le fratture ossee valutate sono state 1,6, 1,8 e 1,1 per 100 pazienti/anno di follow-up per canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo, rispettivamente, con uno squilibrio iniziale delle fratture occorse entro le prime 26 settimane di terapia.

In altri due studi a lungo termine e negli studi condotti nella popolazione diabetica in generale, non sono state osservate differenze nel rischio di fratture con canagliflozin rispetto al controllo. In un secondo studio cardiovascolare (CANVAS-R) su 5.807 soggetti trattati con malattia cardiovascolare accertata o con almeno 2 fattori di rischio di malattia cardiovascolare, le percentuali di incidenza di tutte le fratture ossee valutate sono state 1,1 e 1,3 eventi per 100 pazienti/anno di follow-up per canagliflozin e placebo, rispettivamente.

In uno studio sugli esiti renali a lungo termine in 4.397 soggetti con diabete di tipo 2 e nefropatia diabetica trattati, le percentuali di incidenza di tutte le fratture ossee valutate sono state 1,2 eventi per 100 pazienti/anno di follow-up sia per canagliflozin 100 mg che per il placebo. In altri studi sul diabete di tipo 2 con canagliflozin, che hanno arruolato una popolazione diabetica in generale di 7.729 pazienti e hanno valutato le fratture ossee, le percentuali di incidenza di tutte le fratture ossee valutate sono state 1,2 e 1,1 per 100 pazienti/anno di follow-up per canagliflozin e medicinale di controllo, rispettivamente. Dopo 104 settimane di trattamento, canagliflozin non ha influenzato negativamente la densità minerale ossea.

### Popolazioni speciali

#### *Pazienti anziani (≥ 65 anni)*

In una analisi aggregata di 13 studi clinici controllati con placebo e controllati con attivo, il profilo di sicurezza di canagliflozin nei pazienti anziani era generalmente consistente con quello nei pazienti più giovani. I pazienti di età ≥ 75 anni hanno avuto un'incidenza più elevata di reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (come capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione) con percentuali di incidenza di 5,3, 6,1 e 2,4 eventi per 100 pazienti/anno di esposizione per canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e nel gruppo di controllo, rispettivamente. Diminuzioni di eGFR (-3,4 e -4,7 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) sono state riportate rispettivamente con canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispetto al gruppo di controllo (-4,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). L'eGFR media al basale era 62,5, 64,7 e 63,5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> rispettivamente per canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e il gruppo di controllo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Compromissione renale in pazienti con diabete mellito di tipo 2 non sufficientemente controllato*

I pazienti con un eGFR basale < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> hanno avuto maggiore incidenza di reazioni avverse associate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione) con percentuali di incidenza di 5,3, 5,1 e 3,1 eventi per 100 pazienti/anno di esposizione rispettivamente con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Le percentuali di incidenza complessiva dell'aumento dei livelli sierici di potassio è stata maggiore nei pazienti con insufficienza renale moderata, con percentuali di incidenza di 4,9, 6,1 e 5,4 eventi per 100 pazienti/anno di esposizione con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo, rispettivamente. In generale, gli innalzamenti sono stati transitori e non hanno richiesto trattamento specifico.

Nei pazienti con insufficienza renale moderata, gli incrementi di creatinina sierica di 9,2 µmol/l e di BUN di circa 1,0 mmol/l sono stati osservati con entrambe le dosi di canagliflozin.

Le percentuali di incidenza per riduzioni maggiori di eGFR (> 30%) in qualunque momento durante il trattamento erano 7,3, 8,1 e 6,5 eventi per 100 pazienti/anno di esposizione, rispettivamente con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo. All'ultimo valore post-basale, le percentuali di incidenza di tali riduzioni sono state pari a 3,3 per i pazienti trattati con canagliflozin 100 mg, 2,7 per quelli trattati con canagliflozin 300 mg, e 3,7 eventi per 100 pazienti/anno di esposizione per quelli che ricevevano placebo (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti trattati con canagliflozin indipendentemente dall'eGFR al basale hanno presentato un iniziale riduzione dell'eGFR media. Successivamente, l'eGFR si è stabilizzata o è gradualmente aumentata durante il trattamento continuato. L'eGFR media è tornata al livello del basale dopo l'interruzione del trattamento, suggerendo che le variazioni emodinamiche rivestono un ruolo importante in tali variazioni nella funzionalità renale.

#### *Compromissione renale in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e nefropatia diabetica*

In uno studio sugli esiti renali a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia diabetica, l'incidenza di eventi renali è stata frequente in entrambi i gruppi, ma meno frequente nel gruppo canagliflozin (5,71 eventi per 100 pazienti/anno) rispetto al gruppo placebo (7,91 eventi per 100 pazienti/anno). Inoltre, gli eventi renali seri e gravi erano inferiori nel gruppo canagliflozin rispetto al placebo. Le percentuali di incidenza di eventi renali erano inferiori con canagliflozin

rispetto al placebo nei tre strati dell'eGFR; la percentuale di incidenza più alta di eventi renali è stata osservata nello strato dell'eGFR da 30 a <45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (9,47 versus 12,80 eventi per 100 pazienti/anno per canagliflozin rispetto al placebo, rispettivamente).

Nello studio sugli esiti renali a lungo termine, non sono state osservate differenze nei livelli sierici di potassio, aumenti di eventi avversi di iperkaliemia e aumenti assoluti (> 6,5 mEq/L) o relativi (> limite superiore della norma e aumento > 15% dal basale) nei livelli sierici di potassio con canagliflozin 100 mg rispetto al placebo.

In generale, non sono stati osservati squilibri tra i gruppi di trattamento per quanto riguarda livelli di fosfato anomali, complessivamente o in ciascuna delle categorie dell'eGFR (da 45 a < 60 o da 30 a < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> [*CrCl da 45 a < 60 o da 30 a < 45 mL/min*]).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 Sovradosaggio**

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

#### Terapia

In caso di sovradosaggio, è ragionevole impiegare le usuali misure di supporto, ad es. rimuovere il materiale ancora presente nel tratto gastrointestinale, instaurare monitoraggio clinico e, se necessario, istituire misure cliniche. Canagliflozin è stato eliminato solo in modo trascurabile durante una sessione di emodialisi di 4 ore. Canagliflozin non è eliminabile con dialisi peritoneale.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, farmaci ipoglicemizzanti, escluse insuline, codice ATC: A10BK02.

#### Meccanismo d'azione

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

L'azione di canagliflozin di aumento dell'UGE mediante la riduzione diretta del glucosio plasmatico è indipendente dall'insulina. Negli studi clinici con canagliflozin è stato osservato il miglioramento



nella valutazione del modello omeostatico della funzionalità delle cellule beta (HOMA beta-cell) e della risposta di secrezione insulinica delle cellule beta provocata da un pasto misto.

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

Canagliflozin aumenta l'apporto di sodio nel tubulo distale bloccando il riassorbimento di sodio e glucosio SGLT2-dipendente e aumentando di conseguenza il feedback tubuloglomerulare, che è associato a una riduzione della pressione intraglomerulare e a una diminuzione dell'iperfiltrazione in modelli preclinici di diabete e studi clinici.

### Effetti farmacodinamici

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

In uno studio a dose singola in pazienti con diabete di tipo 2, il trattamento con 300 mg prima di un pasto misto ha ritardato l'assorbimento intestinale del glucosio e ha ridotto la glicemia postprandiale attraverso un meccanismo sia renale che non-renale.

### Efficacia e sicurezza clinica

Il miglioramento del controllo glicemico e la riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare e renale sono parti integranti del trattamento del diabete di tipo 2.

#### *Efficacia e sicurezza sul controllo glicemico*

Un totale di 10.501 pazienti con diabete di tipo 2 hanno partecipato a dieci studi clinici di efficacia e sicurezza, in doppio cieco, controllati, condotti per valutare gli effetti di Invokana sul controllo glicemico. La distribuzione razziale era: 72% Bianchi, 16% Asiatici, 5% Neri e 8% altri gruppi. Il 17% dei pazienti era ispanico. Il 58% dei pazienti era di sesso maschile. I pazienti avevano un'età media complessiva di 59,5 anni (range 21-96 anni); 3.135 pazienti avevano età  $\geq 65$  anni e 513 pazienti  $\geq 75$  anni. Il 58% dei pazienti aveva un indice di massa corporea (BMI, Body Mass Index)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Nel programma di sviluppo clinico sono stati valutati 1.085 pazienti con un eGFR basale tra 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Studi controllati verso placebo

Canagliflozin è stato studiato in monoterapia, duplice terapia con metformina, duplice terapia con sulfonilurea, triplice terapia con metformina ed una sulfonilurea, triplice terapia con metformina e pioglitazone, e come terapia aggiuntiva con insulina (Tabella 4). In generale, canagliflozin ha fornito

risultati di controllo glicemico clinicamente e statisticamente significativi ( $p < 0,001$ ) rispetto a placebo, che includono emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>), la percentuale di pazienti che hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub> < 7%, variazione rispetto al basale della glicemia a digiuno (FPG, Fasting Plasma Glucose) e 2 ore dopo il pasto (PPG, Postprandial Plasma Glucose). Inoltre si sono osservate riduzioni del peso corporeo e della pressione sistolica, rispetto a placebo.

Inoltre, canaglifozin è stato studiato in triplice terapia con metformina e sitagliptin, somministrato in regime di titolazione partendo da una dose iniziale di 100 mg e titolandola fino a 300 mg già alla settimana 6 in pazienti con adeguata eGFR e tolleranti a canaglifozin 100 mg che richiedevano un ulteriore controllo glicemico (Tabella 4). La somministrazione di canaglifozin in regime di titolazione ha prodotto risultati clinicamente e statisticamente significativi ( $p < 0,001$ ) rispetto a placebo per quanto concerne il controllo glicemico, incluse HbA<sub>1c</sub> e la variazione rispetto al basale della glicemia a digiuno (FPG), oltre a un miglioramento statisticamente significativo ( $p < 0,01$ ) della percentuale di pazienti che hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub> < 7%. Inoltre, si sono osservate riduzioni del peso corporeo e della pressione sistolica, rispetto a placebo.

**Tabella 4: Risultati di efficacia in studi clinici controllati con placebo<sup>a</sup>**

<b>Monoterapia (26 settimane)</b>			
	<b>Canaglifozin</b>		<b>Placebo (N = 192)</b>
	<b>100 mg (N = 195)</b>	<b>300 mg (N = 197)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Basale (media)	8,06	8,01	7,97
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,77	-1,03	0,14
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,91 <sup>b</sup> (-1,09; -0,73)	-1,16 <sup>b</sup> (-1,34; -0,98)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	44,5 <sup>b</sup>	62,4 <sup>b</sup>	20,6
<b>Peso corporeo</b>			
Basale (media) in kg	85,9	86,9	87,5
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-2,8	-3,9	-0,6
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-2,2 <sup>b</sup> (-2,9; -1,6)	-3,3 <sup>b</sup> (-4,0; -2,6)	N/A <sup>c</sup>
<b>Duplica terapia con metformina (26 settimane)</b>			
	<b>Canaglifozin + metformina</b>		<b>Placebo + metformina (N = 183)</b>
	<b>100 mg (N = 368)</b>	<b>300 mg (N = 367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Basale (media)	7,94	7,95	7,96
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,79	-0,94	-0,17
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Peso corporeo</b>			
Basale (media) in kg	88,7	85,4	86,7
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-3,7	-4,2	-1,2
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N/A <sup>c</sup>

<b>Triplice terapia con metformina e sulfonilurea (26 settimane)</b>			
	<b>Canagliflozin + metformina e sulfonilurea</b>		<b>Placebo + metformina e sulfonilurea (N = 156)</b>
	<b>100 mg (N = 157)</b>	<b>300 mg (N = 156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Basale (media)	8,13	8,13	8,12
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,85	-1,06	-0,13
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Peso corporeo</b>			
Basale (media) in kg	93,5	93,5	90,8
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-2,1	-2,6	-0,7
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Terapia aggiuntiva con insulina<sup>d</sup> (18 settimane)</b>			
	<b>Canagliflozin + insulina</b>		<b>Placebo + insulina (N = 565)</b>
	<b>100 mg (N = 566)</b>	<b>300 mg (N = 587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Basale (media)	8,33	8,27	8,20
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,63	-0,72	0,01
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Peso corporeo</b>			
Basale (media) in kg	96,9	96,7	97,7
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-1,8	-2,3	0,1
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 97,5%)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N/A <sup>c</sup>
<b>Triplice terapia con metformina e sitagliptin<sup>e</sup> (26 settimane)</b>			
	<b>Canagliflozin + metformina e sitagliptin<sup>g</sup></b>		<b>Placebo + metformina e sitagliptin (N = 106)</b>
	<b>(N = 107)</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Basale (media)	8,53		8,38
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,91		-0,01
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,89 <sup>b</sup> (-1,19; -0,59)		
<b>Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	32 <sup>f</sup>		12
<b>Glicemia a digiuno (mg/dL)</b>			
Basale (media)	186		180
Variazione dal basale (media aggiustata)	-30		-3

Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-27 <sup>b</sup> (-40; -14)	
<b>Peso corporeo</b>		
Basale (media) in kg	93,8	89,9
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-3,4	-1,6
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-1,8 <sup>b</sup> (-2,7; -0,9)	

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

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  *versus* placebo.

<sup>c</sup> Non pertinente.

<sup>d</sup> Canagliflozin in aggiunta all'insulina (con o senza altri ipoglicemizzanti).

<sup>e</sup> Canagliflozin 100 mg titolato fino a 300 mg

<sup>f</sup>  $p < 0,01$  rispetto a placebo

<sup>g</sup> 90,7% dei soggetti nel gruppo canagliflozin titolato fino a 300 mg.

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

#### Studi controllati verso medicinale attivo

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

**Tabella 5: Risultati di efficacia in studi clinici verso controllo attivo<sup>a</sup>**

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

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

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

<sup>b</sup> p < 0,05.

<sup>c</sup> Non pertinente.

<sup>d</sup> p < 0,001.

#### Canagliflozin in terapia di combinazione iniziale con metformina

Canagliflozin è stato valutato in combinazione con metformina come terapia di combinazione iniziale in pazienti con diabete di tipo 2 non controllato con la dieta e l'esercizio fisico. Canagliflozin 100 mg e canagliflozin 300 mg in combinazione con metformina XR hanno comportato un miglioramento superiore, statisticamente significativo, di HbA<sub>1c</sub> in confronto alle rispettive dosi di canagliflozin (100 mg e 300 mg) in monoterapia o alla sola metformina XR (Tabella 6).

**Tabella 6: Risultati di uno studio clinico controllato verso medicinale attivo, della durata di 26 settimane, di canagliflozin come terapia di combinazione iniziale con metformina\***

<b>Parametro di efficacia</b>	<b>Metformina XR (N = 237)</b>	<b>Canagliflozin 100 mg (N = 237)</b>	<b>Canagliflozin 300 mg (N = 238)</b>	<b>Canagliflozin 100 mg + metformina XR (N = 237)</b>	<b>Canagliflozin 300 mg + metformina XR (N = 237)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
Basale (media)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Variazione dal basale (media aggiustata)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Differenza da canagliflozin 100 mg (media aggiustata) (IC 95%) <sup>†</sup>				-0,40 <sup>‡</sup> (-0,59; -0,21)	

Differenza da canagliflozin 300 mg (media aggiustata) (IC 95%) <sup>†</sup>					-0,36 <sup>‡</sup> (-0,56; -0,17)
Differenza da metformina XR (media aggiustata) (IC 95%) <sup>†</sup>		-0,06 <sup>‡</sup> (-0,26; 0,13)	-0,11 <sup>‡</sup> (-0,31; 0,08)	-0,46 <sup>‡</sup> (-0,66; -0,27)	-0,48 <sup>‡</sup> (-0,67; -0,28)
<b>Percentuale di pazienti che hanno ottenuto HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43	39	43	50 <sup>§§</sup>	57 <sup>§§</sup>
<b>Peso corporeo</b>					
Basale (media) in kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Differenza da metformina XR (media aggiustata) (IC 95%) <sup>†</sup>		-0,9 <sup>§§</sup> (-1,6; -0,2)	-1,8 <sup>§</sup> (-2,6; -1,1)	-1,4 <sup>‡</sup> (-2,1; -0,6)	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,9; -1,4)

\* Popolazione *intent-to-treat*.

<sup>†</sup> Media dei minimi quadrati aggiustata per covariate che includono il valore al basale e il fattore di stratificazione.

<sup>‡</sup> p aggiustato = 0,001

<sup>§</sup> p aggiustato < 0,01

<sup>§§</sup> p aggiustato < 0,05

### Popolazioni speciali

In tre studi condotti in popolazioni speciali (pazienti anziani, pazienti con eGFR da 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e pazienti con malattia cardiovascolare o ad alto rischio di malattia cardiovascolare), canagliflozin è stato aggiunto agli attuali trattamenti stabilizzati per il diabete (dieta, monoterapia o terapia di associazione).

#### *Anziani*

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

#### *Pazienti con eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>*

In un'analisi aggregata dei pazienti (N = 721) con eGFR basale da 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, canagliflozin ha determinato una riduzione clinicamente significativa di HbA<sub>1c</sub> rispetto a placebo, di -0,47% per canagliflozin 100 mg e -0,52% per canagliflozin 300 mg. I pazienti con eGFR basale da 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> trattati con canagliflozin 100 mg e 300 mg hanno mostrato miglioramenti medi della variazione percentuale di peso corporeo rispetto a placebo di -1,8% e -2,0%, rispettivamente.

In un'analisi aggregata dei pazienti (N = 348) con eGFR basale <45 mL/min/1,73<sup>2</sup>, canagliflozin ha determinato una riduzione moderata di HbA<sub>1c</sub> rispetto al placebo, con -0,23% per canagliflozin 100 mg e -0,39% per canagliflozin 300 mg.

La maggioranza dei pazienti con eGFR basale < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> assumeva insulina e/o una sulfonilurea. Coerentemente all'aumento di ipoglicemia atteso quando un medicinale non associato a ipoglicemia viene aggiunto a insulina e/o sulfonilurea, è stato osservato un aumento di episodi/eventi di ipoglicemia quando canagliflozin è stato aggiunto a insulina e/o una sulfonilurea (vedere paragrafo 4.8).

#### Glucosio plasmatico a digiuno

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

#### Glucosio postprandiale

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

#### Peso corporeo

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

Un sottogruppo di pazienti (N = 208) dello studio controllato in duplice terapia con metformina, sottoposti a densitometria a doppia energia (DXA) ed una tomografia computerizzata addominale (TC) per valutare la composizione corporea, ha dimostrato che circa i due terzi del peso perso con canagliflozin sono dovuti alla perdita di massa grassa, con perdita di quantità simili di grasso viscerale e sottocutaneo addominale. Duecentoundici (211) pazienti dallo studio clinico nei pazienti anziani ha partecipato ad un sottostudio sulla composizione corporea analizzata con DXA. Questo ha dimostrato che circa i due terzi del peso perso associato a canagliflozin rispetto a placebo sono dovuti alla perdita di massa grassa. Non ci sono state variazioni degne di nota della densità ossea nelle regioni trabecolari e corticali.

#### Pressione arteriosa

Negli studi controllati verso placebo, il trattamento con canagliflozin 100 mg e 300 mg ha determinato riduzioni medie della pressione sistolica rispettivamente di -3,9 mmHg e -5,3 mmHg, rispetto al placebo (-0,1 mmHg) ed un effetto minore sulla pressione diastolica, con variazioni medie di -2,1 mmHg e -2,5 mmHg, rispettivamente per canagliflozin 100 mg e 300 mg, in confronto al placebo (-0,3 mmHg). Non c'è stata variazione degna di nota nella frequenza cardiaca.

### Pazienti con HbA<sub>1c</sub> basale > 10% e < 12%

Un sottostudio sui pazienti con HbA<sub>1c</sub> alla visita basale > 10% e ≤ 12% con canagliflozin in monoterapia ha fatto registrare riduzioni del valore basale di HbA<sub>1c</sub> (non aggiustato con placebo) del -2,13% e -2,56% rispettivamente per canagliflozin 100 mg e 300 mg.

### Esiti cardiovascolari nel Programma CANVAS

L'effetto di canagliflozin sugli eventi cardiovascolari negli adulti con diabete di tipo 2 con malattia cardiovascolare (CV) accertata o a rischio (due o più fattori di rischio CV) è stato valutato nel Programma CANVAS (analisi integrata dello studio CANVAS e CANVAS-R). Questi studi erano multicentrici, multinazionali, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, con criteri di inclusione ed esclusione e popolazioni di pazienti simili. Il Programma CANVAS ha messo a confronto il rischio di manifestare un evento cardiovascolare avverso maggiore (Major Adverse Cardiovascular Event, MACE) definito come endpoint composito di decesso per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale, tra canagliflozin e placebo su una base di trattamenti standard di cura per il diabete e la malattia cardiovascolare aterosclerotica.

Nello studio CANVAS, i soggetti sono stati assegnati casualmente 1:1:1 a canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg o placebo corrispondente. Nello studio CANVAS-R, i soggetti sono stati assegnati casualmente 1:1 a canagliflozin 100 mg o placebo corrispondente e la titolazione a 300 mg è stata permessa (sulla base di tollerabilità e fabbisogno glicemico) dopo la Settimana 13. Le terapie antidiabetiche e aterosclerotiche concomitanti potevano essere aggiustate, in base allo standard di cura per queste malattie.

Un totale di 10.134 pazienti (4.327 nello studio CANVAS e 5.807 nello studio CANVAS-R, con un totale di 4.344 assegnati casualmente al placebo e 5.790 a canagliflozin) è stato trattato per un periodo medio di esposizione di 149 settimane (223 settimane nello studio CANVAS e 94 settimane nello studio CANVAS-R). Lo stato vitale è stato verificato per il 99,6% dei soggetti partecipanti agli studi. L'età media era di 63 anni e il 64% era di sesso maschile. Il sessantasei per cento dei soggetti presentava un'anamnesi di malattia cardiovascolare accertata, di cui il 56% con anamnesi di malattia coronarica, il 19% di malattia cerebrovascolare e il 21% di malattia vascolare periferica; il 14% presentava un'anamnesi di insufficienza cardiaca.

L'HbA<sub>1c</sub> media al basale era pari all'8,2% e la durata media del diabete era di 13,5 anni.

I pazienti dovevano avere un'eGFR > 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> al momento dell'ingresso nello studio. La funzionalità renale alla visita basale era normale o lievemente ridotta nell'80% dei pazienti e moderatamente ridotta nel 20% dei pazienti (eGFR media 77 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Al basale, i pazienti sono stati trattati con uno o più medicinali antidiabetici tra cui metformina (77%), insulina (50%) e sulfonilurea (43%).

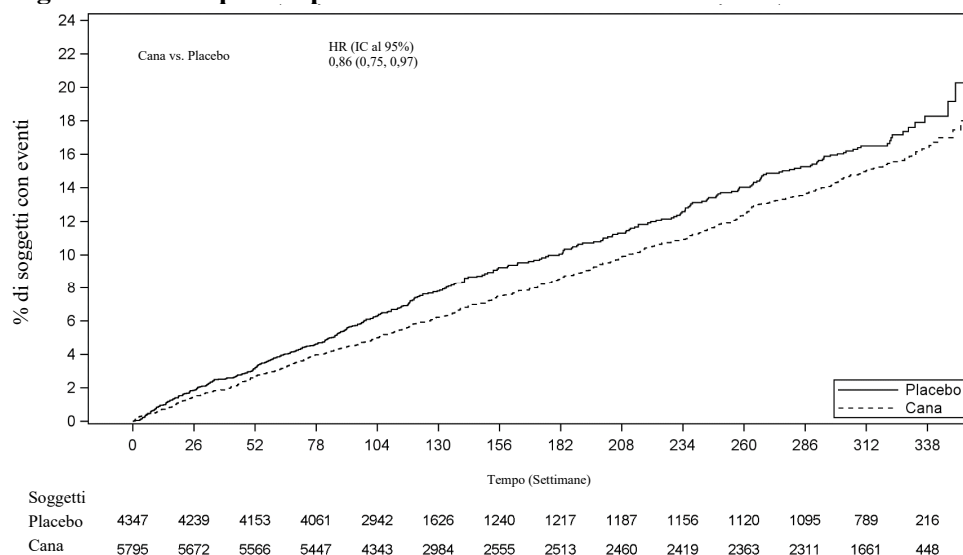
L'endpoint primario nel programma CANVAS era il tempo alla prima manifestazione di un MACE. Gli endpoint secondari all'interno di un test di ipotesi condizionale sequenziale erano la mortalità per tutte le cause e la mortalità per evento cardiovascolare.

I pazienti nei gruppi aggregati di canagliflozin (analisi combinata di canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e canagliflozin con titolazione verso l'alto da 100 mg a 300 mg) presentavano una percentuale inferiore di MACE rispetto al placebo: 2,69 rispetto a 3,15 pazienti per 100 pazienti/anno (Hazard Ratio [HR] dell'analisi aggregata: 0,86, IC al 95% [0,75, 0,97]).

Sulla base del grafico di Kaplan-Meier per la prima manifestazione di MACE, mostrato di seguito, la riduzione di MACE nel gruppo canagliflozin è stata osservata già alla Settimana 26 ed è stata mantenuta per tutta la restante parte dello studio (vedere Figura 1).



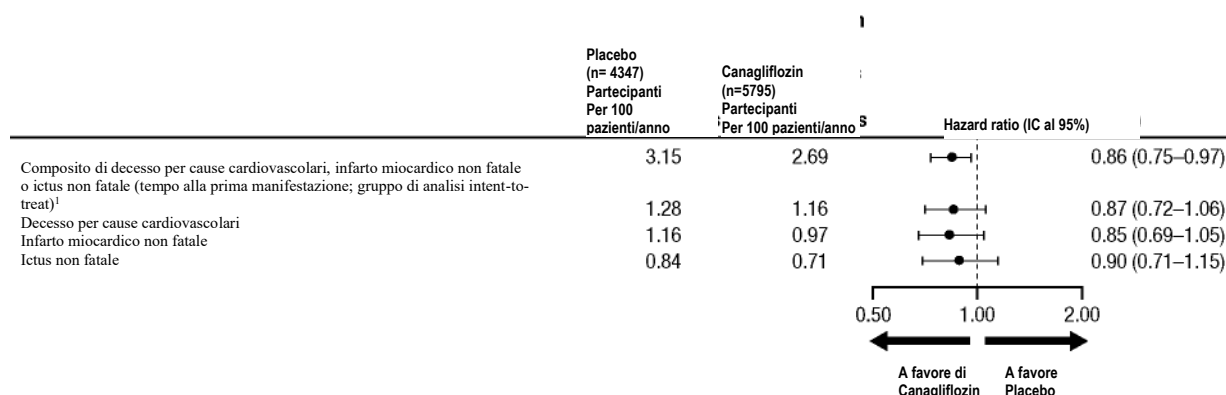
**Figura 1: Tempo alla prima manifestazione di MACE**



I pazienti con eGFR da 30 a <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> erano 2.011. I risultati MACE nei sottogruppi da 30 a < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, da 30 a < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e da 45 a < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> erano coerenti con i risultati generali.

Ogni componente MACE ha contribuito positivamente all'endpoint composto complessivo, come mostrato nella Figura 2. I risultati per le dosi di canagliflozin 100 mg e 300 mg sono risultati coerenti con quelli dei gruppi a dose combinata.

**Figura 2: Effetto del trattamento per l'endpoint composto primario e i suoi componenti**



<sup>1</sup> valore P per superiorità (bilaterale) = 0,0158.

### Mortalità per tutte le cause nel Programma CANVAS

Nel gruppo combinato canagliflozin, l'HR per tutte le cause di mortalità rispetto al placebo è stato di 0,87; IC 95% (0,74, 1,01).

### Insufficienza cardiaca che richiede il ricovero nel Programma CANVAS

Canagliflozin ha ridotto il rischio di ricovero a causa di insufficienza cardiaca rispetto al placebo (HR: 0,67, IC al 95% (0,52, 0,87)).

### Endpoint renali nel Programma CANVAS

Per il tempo necessario al primo evento di nefropatia valutato (raddoppiamento della creatinina sierica, necessità di terapia renale sostitutiva e morte renale), l'HR era 0,53 (IC 95%: 0,33, 0,84) per canagliflozin (0,15 eventi per 100 pazienti-anno) rispetto al placebo (0,28 eventi per 100 pazienti-

anno). Inoltre, canagliflozin ha ridotto la progressione dell'albuminuria del 25,8% rispetto al placebo del 29,2% (HR: 0,73; IC 95%: 0,67, 0,79) in pazienti aventi al basale normo o micro albuminuria.

### Esiti renali nello studio CREDENCE

L'effetto di canagliflozin 100 mg sugli eventi renali in pazienti adulti con diabete di tipo 2 e nefropatia diabetica (DKD) con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) da 30 a < 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e albuminuria (da > 300 a 5.000 mg/g di creatinina), è stato valutato in una sperimentazione clinica con canagliflozin sugli eventi renali nei pazienti diabetici con nefropatia accertata (CREDENCE). Si tratta di uno studio multicentrico, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, guidato dagli eventi e controllato con placebo, a gruppi paralleli. Lo studio CREDENCE ha confrontato il rischio di DKD, definito come il composito di nefropatia allo stadio terminale, raddoppiamento della creatinina sierica e morte renale o cardiovascolare con canagliflozin 100 mg e placebo in aggiunta allo standard di cura per la DKD, che includeva un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi) o un bloccante del recettore dell'angiotensina (ARB). Canagliflozin 300 mg non è stato studiato in questo studio.

Nello studio CREDENCE, i soggetti sono stati assegnati casualmente in un rapporto 1:1 a canagliflozin 100 mg o placebo, stratificati in base all'eGFR da 30 a <45, da 45 a <60, da 60 a <90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> allo screening. I pazienti hanno proseguito il trattamento con canagliflozin 100 mg fino alla dialisi o al trapianto renale.

Un totale di 4.397 soggetti è stato trattato ed esposto per una media di 115 settimane. L'età media era 63 anni e il 66% erano uomini.

Al basale, l'HbA<sub>1c</sub> media era dell'8,3% e l'albumina/creatinina mediana nell'urina 927 mg/g. Gli agenti anti-iperglicemizzanti (AHA) più frequentemente utilizzati al basale erano insulina (65,5%), biguanidi (57,8%) e sulfaniluree (28,8%). Quasi tutti i soggetti (99,9%) assumevano ACEi o ARB alla randomizzazione. Il 92% circa dei soggetti era in trattamento con terapie cardiovascolari (esclusi ACEi/ARB) al basale; di questi circa il 60% assumeva agenti antitrombotici (incluso l'acido acetilsalicilico) e il 69% statine.

Al basale, l'eGFR medio era 56,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e circa il 60% della popolazione aveva un eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. La percentuale di soggetti con una storia di malattia CV era del 50,4%; il 14,8% aveva una storia di insufficienza cardiaca.

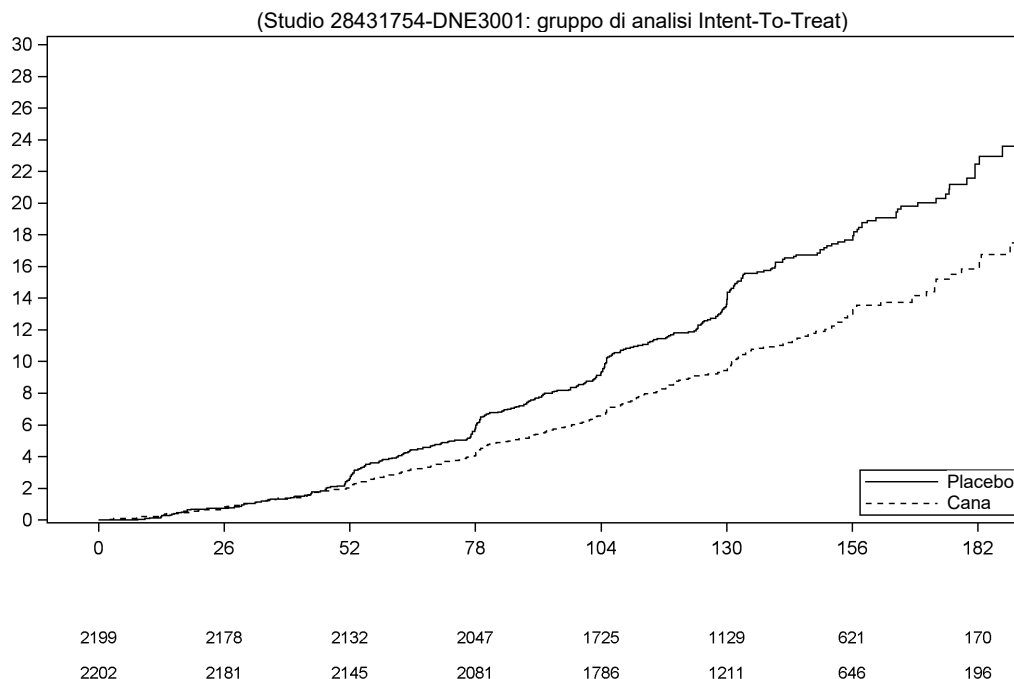
L'endpoint composito primario dello studio CREDENCE era il tempo alla prima manifestazione di ESRD (definita come un eGFR < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, inizio di dialisi cronica o trapianto renale), al raddoppiamento della creatinina sierica e alla morte renale o cardiovascolare.

Canagliflozin 100 mg ha ridotto significativamente il rischio della prima manifestazione dell'endpoint composito primario di ESKD, raddoppiamento della creatinina sierica e morte renale o cardiovascolare [p<0,0001; HR: 0,70; IC 95%: 0,57, 0,84] (vedere Figura 4). L'effetto del trattamento era coerente in tutti i sottogruppi, inclusi tutti e tre gli strati dell'eGFR e i soggetti con o senza una storia di malattia cardiovascolare.

Sulla base del grafico di Kaplan-Meier per la prima manifestazione dell'endpoint composito primario, mostrato di seguito, l'efficacia del trattamento è stata evidente a partire dalla settimana 52 con canagliflozin 100 mg ed è stata mantenuta fino alla fine dello studio (vedere Figura 3).

Canagliflozin 100 mg ha ridotto significativamente il rischio di endpoint cardiovascolari secondari, come mostrato nella Figura 4.

**Figura 3: CREDENCE: Tempo alla prima manifestazione dell'endpoint composto primario**



\* ICR (intervallo di confidenza ripetuto) 95% per l'endpoint primario Family Wise Error Rate (FWER) di tipo I controllato a un livello di significatività a 2 code di 0,05.

**Figura 4: Effetto del trattamento per l'endpoint composto primario e i suoi componenti e gli endpoint secondari**

Endpoint	Placebo		Canagliflozin		Hazard ratio( IC 95)	Valore p
	n/N (%)	Percentuale di eventi per 100 pazienti/anno	n/N (%)	Percentuale di eventi per 100 pazienti/anno		
Endpoint composto primario	340/2199 (15,5)	6,12	245/2202 (11,1)	4,32	0,70 (0,57, 0,84)*	<0,0001
ESKD	165/2199 (7,5)	2,94	116/2202 (5,3)	2,04	0,68 (0,54, 0,86)	0,0015
Raddoppiamento della creatinina sierica	188/2199 (8,5)	3,38	118/2202 (5,4)	2,07	0,60 (0,48, 0,76)	<0,0001
Morte renale	5/2199 (0,2)	0,09	2/2202 (0,1)	0,03	-	-
Morte CV†	140/2199 (6,4)	2,44	11/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61, 1,00)	NS
Composito di morte CV/HHF	253/2199 (11,5)	4,54	179/2202 (8,1)	3,15	0,69 (0,57, 0,83)	0,0001
Morte CV, IM non fatale e ictus non fatale	269/2199 (12,2)	4,87	217/2202 (9,9)	3,87	0,80 (0,67, 0,95)	0,0121
HHF	141/2199 (6,4)	2,53	89/2202 (4,0)	1,57	0,61 (0,47, 0,80)	0,0003
Composito di raddoppiamento della creatinina sierica ESKD, e morte renale	224/2199 (10,2)	4,04	153/2202 (6,9)	2,70	0,66 (0,53, 0,81)	<0,0001
Morte CV†	140/2199 (6,4)	2,44	110/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61, 1,00)	NS
Mortalità per tutte le cause	201/2199 (9,1)	3,50	168/2202 (7,6)	2,90	0,83 (0,68, 1,02)	NS
Composito morte CV, IM non fatale, ictus non fatale, HHF e ricovero per angina instabile	361/2199 (16,4)	6,69	273/2202 (12,4)	4,94	0,74 (0,63, 0,86)	NS

0,25 0,50 1,00 2,00 4,00

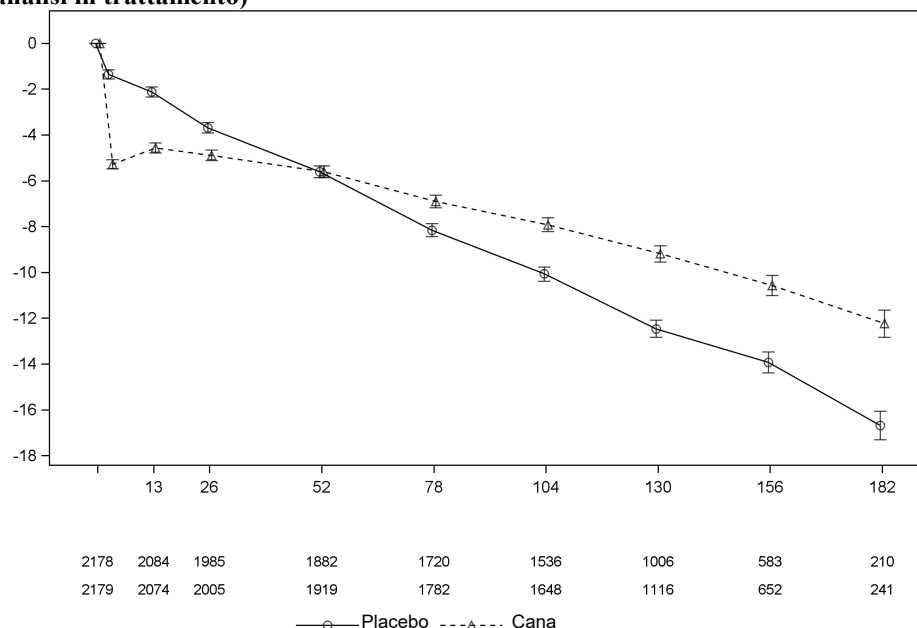
A favore di canagliflozin      A favore del placebo

IC, intervallo di confidenza; ESKD, nefropatia allo stadio terminale; CV, cardiovascolare; NS, non significativo; HHF, ricovero per insufficienza cardiaca; IM, infarto miocardico.  
 \*ICR (intervallo di confidenza ripetuto) 95% per l'endpoint primario Family Wise Error Rate (FWER) di tipo I controllato a un livello di significatività a 2 code di 0,05.  
 La verifica degli endpoint di efficacia primari e secondari è stata eseguita utilizzando un livello alfa a due code di 0,022 e 0,38, rispettivamente.  
 †La morte CV è presente sia come componente dell'endpoint composto primario sia come endpoint secondario sottoposto a una verifica di ipotesi formale.

Come mostrato nella Figura 5, l'eGFR nei pazienti trattati con placebo ha mostrato un declino lineare progressivo nel tempo; al contrario, il gruppo canagliflozin presentava una forte riduzione alla sSettimana 3, seguita da un declino attenuato nel tempo; dopo la sSettimana 52, la riduzione della

media dei minimi quadrati (LS) dell'eGFR era inferiore nel gruppo canagliflozin rispetto al gruppo placebo e l'effetto del trattamento è stato mantenuto fino alla fine.

**Figura 5: Variazione della media dei minimi quadrati dal basale nell'eGFR nel tempo (gruppo di analisi in trattamento)**



Nello studio CREDENCE, la percentuale di incidenza di eventi avversi renali era inferiore nel gruppo canagliflozin 100 mg rispetto al gruppo placebo (5,71 e 7,91 per 100 pazienti/anno per canagliflozin 100 mg e placebo, rispettivamente).

### Popolazione pediatrica

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

### Assorbimento

La biodisponibilità media assoluta di canagliflozin è approssimativamente del 65%. La co-somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi non ha effetto sulla farmacocinetica di canagliflozin; pertanto, Invokana può essere assunto con o senza il cibo. Tuttavia, dato il suo potenziale di ridurre le escursioni di glicemia postprandiale grazie all'assorbimento intestinale ritardato del glucosio, si raccomanda di assumere Invokana prima del primo pasto della giornata (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

## Distribuzione

Il volume medio di distribuzione di canagliflozin allo *steady-state* dopo una singola infusione endovenosa in soggetti sani era di 83,5 litri, suggerendo una vasta distribuzione nei tessuti. Canagliflozin si lega in modo importante alle proteine plasmatiche (99%), principalmente all'albumina. Il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni plasmatiche di canagliflozin. Il legame alle proteine plasmatiche non è alterato in modo significativo nei pazienti con compromissione renale o epatica.

## Biotrasformazione

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

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

## Eliminazione

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

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

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

## Popolazioni speciali

### *Compromissione renale*

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

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

La rimozione di canagliflozin con emodialisi è trascurabile.

### *Compromissione epatica*

Rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale, i rapporti delle medie geometriche per  $C_{max}$  e  $AUC_{\infty}$  di canagliflozin erano del 107% e 110% nei soggetti in classe Child-Pugh A (compromissione

epatica lieve) e del 96% e 111% nei soggetti in classe Child-Pugh B (compromissione epatica moderata) dopo somministrazione di una singola dose di 300 mg di canagliflozin.

Queste differenze non sono considerate clinicamente significative. Non c'è esperienza clinica nei pazienti con compromissione epatica di classe Child-Pugh C (severa).

#### *Pazienti anziani (≥ 65 anni)*

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

#### *Pazienti pediatrici*

Uno studio di fase 1 su popolazione in età pediatrica ha esaminato la farmacocinetica e la farmacodinamica di canagliflozin nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 10 e 18 anni con diabete di tipo 2. Le risposte farmacocinetiche e farmacodinamiche osservate sono risultate in linea con quelle riscontrate nei soggetti adulti.

#### *Altre popolazioni speciali*

##### Farmacogenetica

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

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti, sono stati osservati dei ritardi nell'ossificazione delle ossa del metatarso ad esposizioni sistemiche 73 volte e 19 volte più alte rispetto l'esposizione clinica alle dosi di 100 mg e 300 mg. Non è noto se i ritardi dell'ossificazione possono essere attribuiti agli effetti di canagliflozin sull'omeostasi del calcio osservati nei ratti adulti. I ritardi nell'ossificazione sono stati osservati anche per la combinazione di canagliflozin e metformina, che erano più rilevanti rispetto alla sola metformina alle esposizioni di canagliflozin 43 volte e 12 volte più alte rispetto l'esposizione clinica alle dosi di 100 mg e 300 mg.

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

Uno studio condotto sui ratti giovani, ai quali è stato somministrato canagliflozin dal giorno 1 al giorno 90 postnatale, non ha mostrato un aumento della sensibilità rispetto agli effetti osservati nei ratti adulti. Tuttavia, è stata osservata la dilatazione delle pelvi renali con un livello senza effetti avversi osservabili (NOEL) ad esposizioni, rispettivamente, 2,4 volte e 0,6 volte l'esposizione clinica alle dosi di 100 mg e 300 mg, e non vi è stata inversione completa entro il periodo di recupero di circa

un mese. Riscontri renali persistenti nei ratti giovani possono essere probabilmente attribuiti alla ridotta capacità del rene sviluppato del ratto a gestire gli aumentati volumi di urina dovuti a canagliflozin, in quanto la maturazione funzionale del rene del ratto continua attraverso le 6 settimane di età.

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Lattosio  
Cellulosa microcristallina  
Idrossipropilcellulosa  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato

#### Film di rivestimento

#### *Invokana 100 mg compresse rivestite con film*

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

#### *Invokana 300 mg compresse rivestite con film*

Alcol polivinilico  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 3350  
Talco

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister perforati contenenti una dose unitaria in polivinil cloruro/alluminio (PVC/Al).  
Confezioni da 10x1, 30x1, 90x1, e 100x1 compresse rivestite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

### Invokana 100 mg compresse rivestite con film

EU/1/13/884/001 (10 compresse rivestite con film)  
EU/1/13/884/002 (30 compresse rivestite con film)  
EU/1/13/884/003 (90 compresse rivestite con film)  
EU/1/13/884/004 (100 compresse rivestite con film)

### Invokana 300 mg compresse rivestite con film

EU/1/13/884/005 (10 compresse rivestite con film)  
EU/1/13/884/006 (30 compresse rivestite con film)  
EU/1/13/884/007 (90 compresse rivestite con film)  
EU/1/13/884/008 (100 compresse rivestite con film)

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 15 Novembre 2013  
Data dell'ultimo rinnovo: 26 Luglio 2018

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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



## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Janssen-Cilag S.p.A.  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Italia

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'Articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### ASTUCCIO ESTERNO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Invokana 100 mg compresse rivestite con film  
Invokana 300 mg compresse rivestite con film  
canagliflozin

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 100 mg di canagliflozin.  
Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 300 mg di canagliflozin.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio.  
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film  
10 x 1 compresse rivestite con film  
30 x 1 compresse rivestite con film  
90 x 1 compresse rivestite con film  
100 x 1 compresse rivestite con film

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/13/884/001 (100 mg - 10 x 1 compresse rivestite con film)  
EU/1/13/884/002 (100 mg - 30 x 1 compresse rivestite con film )  
EU/1/13/884/003 (100 mg - 90 x 1 compresse rivestite con film )  
EU/1/13/884/004 (100 mg - 100 x 1 compresse rivestite con film)  
EU/1/13/884/005 (300 mg - 10 x 1 compresse rivestite con film )  
EU/1/13/884/006 (300 mg - 30 x 1 compresse rivestite con film)  
EU/1/13/884/007 (300 mg - 90 x 1 compresse rivestite con film)  
EU/1/13/884/008 (300 mg - 100 x 1 compresse rivestite con film )

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

invokana 100 mg  
invokana 300 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Invokana 100 mg compresse  
Invokana 300 mg compresse  
canagliflozin

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**



**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Invokana 100 mg compresse rivestite con film Invokana 300 mg compresse rivestite con film canagliflozin

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è Invokana e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Invokana
3. Come prendere Invokana
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Invokana
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Invokana e a cosa serve**

Invokana contiene il principio attivo canagliflozin, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "farmaci ipoglicemizzanti".

Invokana è utilizzato

- per il trattamento di pazienti adulti con diabete di tipo 2;

Questo medicinale agisce aumentando la quantità di zucchero eliminata dal suo organismo nell'urina. In questo modo si riduce il livello di zucchero nel sangue, contribuendo a prevenire le malattie cardiache in pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DMT2). Inoltre, nei pazienti con DMT2, rallenta il deterioramento della funzionalità renale attraverso un meccanismo complementare alla riduzione del glucosio ematico.

Invokana può essere usato da solo o insieme ad altri medicinali che lei utilizza per il diabete di tipo 2 (come metformina, insulina, un inibitore di DPP-4 [sitagliptin, saxagliptin o linagliptin], sulfonilurea [glimepiride o glipizide] o pioglitazone) che abbassano i livelli di zucchero nel sangue. Può darsi che stia già assumendo uno o più di questi medicinali per il trattamento del diabete di tipo 2.

È importante anche che continui a seguire i consigli ricevuti dal medico o dall'infermiere relativamente alla dieta e all'esercizio fisico.

#### **Che cos'è il diabete di tipo 2?**

Il diabete di tipo 2 è una condizione in cui l'organismo non produce abbastanza insulina o l'insulina prodotta dall'organismo non funziona come dovrebbe. L'organismo può anche produrre troppi zuccheri. Quando questo accade, lo zucchero (glucosio) si accumula nel sangue. Ciò può portare a gravi condizioni di salute come malattie del cuore e dei reni, cecità e amputazioni.

## 2. Cosa deve sapere prima di prendere Invokana

### Non prenda Invokana

- Se è allergico a canagliflozin o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di assumere Invokanae durante il trattamento:

- per avere informazioni su cosa fare per prevenire la disidratazione (vedere paragrafo 4 per segni di disidratazione)
- se ha il diabete di tipo 1 perchè Invokana non deve essere usato per trattare questa condizione.
- se si verifica una perdita di peso rapida, nausea o vomito, mal di stomaco, sete eccessiva, respirazione profonda e rapida, confusione, insolita sonnolenza o stanchezza, odore dolciastro del respiro, sapore dolciastro o metallico in bocca o un odore diverso dell'urina o del sudore, contatti un medico o si rechi immediatamente presso l'ospedale più vicino. Questi sintomi possono essere segno di "chetoacidosi diabetica" - un problema raro ma grave, a volte pericoloso per la vita, che si può verificare con il diabete a causa dell'aumento dei livelli dei "corpi chetonici" nelle urine o nel sangue, riscontrato negli esami. Il rischio di sviluppare chetoacidosi diabetica può aumentare in caso di digiuno prolungato, consumo eccessivo di alcol, disidratazione, improvvisa riduzione della dose di insulina o una maggiore necessità di insulina a seguito di un intervento chirurgico maggiore o malattia grave.
- se ha chetoacidosi diabetica (una complicazione del diabete con un alto livello di zucchero nel sangue, rapida perdita di peso, nausea o vomito). Invokana non deve essere usato per trattare questa condizione.
- se ha problemi renali gravi o è in dialisi.
- se ha problemi al fegato gravi.
- se ha mai avuto una malattia cardiaca grave o ha avuto un ictus.
- se sta assumendo un medicinale per abbassare la pressione sanguigna (antipertensivo) o ha mai avuto pressione bassa (ipotensione). Maggiori informazioni sono fornite più avanti nel paragrafo "Altri medicinali e Invokana".
- se ha subito un'amputazione a carico degli arti inferiori
- è importante controllare regolarmente i piedi e seguire i consigli del personale sanitario per quanto riguarda la loro cura e per una adeguata idratazione. Avvisi immediatamente il medico se nota ferite o alterazione del colore dei piedi, o se prova indolenzimento o dolore nei piedi. Alcuni studi indicano che l'assunzione di canagliflozin può contribuire al rischio di amputazione a carico degli arti inferiori (principalmente delle dita dei piedi e del metatarso).
- Parli immediatamente con il medico se sviluppa una combinazione di sintomi quali dolore, indolenzimento, arrossamento o gonfiore dei genitali o dell'area tra i genitali e l'ano con febbre o sensazione di malessere generale. Questi sintomi potrebbero essere un segno di un'infezione rara ma grave o addirittura pericolosa per la vita, chiamata fascite necrotizzante del perineo o gangrena di Fournier che distrugge il tessuto sottocutaneo. La gangrena di Fournier deve essere trattata immediatamente.
- se ha segni di infezione genitale da lievito come irritazione, prurito, secrezioni o odore insoliti.
- se ha una grave infezione del rene o delle vie urinarie con febbre. Il medico potrebbe chiederle di interrompere l'assunzione di Invokana finché non è guarito.

Se una qualsiasi delle condizioni elencate sopra la riguarda (o non ne è sicuro), informi il medico, il farmacista o l'infermiere prima di prendere questo medicinale.

### Funzionamento dei reni

La sua funzionalità renale dovrà essere controllata per mezzo di esami del sangue prima che inizi a prendere e mentre sta prendendo questo medicinale.

### **Glucosio nell'urina**

A causa del modo in cui questo medicinale agisce, il test dello zucchero (glucosio) nell'urina risulterà positivo durante la terapia.

### **Bambini e adolescenti**

Invokana non è raccomandato per bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni.

### **Altri medicinali e Invokana**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale. Questo perché questo medicinale può influenzare l'azione di alcuni altri medicinali, oppure questi possono influenzare l'azione di questo medicinale.

In particolare, deve informare il medico se sta assumendo medicinali contenenti i seguenti principi attivi:

- altri antidiabetici - insulina o una sulfonilurea (glimepiride o glipizide): il medico può voler ridurre la dose per evitare che il livello di zucchero nel sangue diventi troppo basso (ipoglicemia)
- medicinali usati per abbassare la pressione del sangue (antipertensivi), inclusi i diuretici (medicinali che si usano per eliminare livelli eccessivi di liquidi dall'organismo) dato che questo medicinale può anche diminuire la pressione sanguigna attraverso l'eliminazione dell'acqua in eccesso dal corpo. Possibili segni di eccessiva perdita di liquidi corporei sono elencati al paragrafo 4.
- Erba di San Giovanni (una preparazione di erboristeria per il trattamento della depressione)
- carbamazepina, fenitoina o fenobarbitale (usati per controllare le crisi epilettiche)
- efavirenz o ritonavir (usati per il trattamento dell'infezione da HIV)
- rifampicina (antibiotico usato per trattare le infezioni come la tubercolosi)
- colestiramina (un medicinale usato per ridurre i livelli di colesterolo nel sangue). Vedere paragrafo 3 "Come prendere Invokana".
- digossina o digitossina (medicinali usati per alcuni problemi cardiaci). Il livello di digossina o digitossina nel sangue può aver bisogno di essere controllato se questi medicinali sono assunti con Invokana
- dabigatran (medicinale anticoagulante che diminuisce il rischio di formazione di trombi).

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o sta allattando al seno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere o continuare ad assumere questo medicinale. Invokana non deve essere usato durante la gravidanza. Consulti il medico sul metodo migliore per interrompere Invokana e controllare il glucosio nel sangue non appena viene a sapere se è in corso una gravidanza.

Non deve prendere questo medicinale se sta allattando. Informi il medico se vuole interrompere l'assunzione di questo medicinale o se vuole interrompere l'allattamento.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Invokana non influenza, o influenza in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare strumenti o macchinari. Tuttavia, sono stati riferiti capogiri o sensazione di testa vuota, che possono influenzare queste capacità.

Prendere Invokana con altri medicinali per il diabete chiamati sulfoniluree (glimepiride o glipizide) o insieme all'insulina può aumentare il rischio di avere bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia). I segni di ipoglicemia sono: visione offuscata, formicolio alle labbra, tremore, sudorazione, pallore, cambiamento di umore, sentirsi ansiosi o confusi. Questo può influenzare la sua capacità di guidare, andare in bicicletta ed usare strumenti o macchinari. Informi il medico appena possibile se si manifesta uno qualsiasi dei segni di bassi livelli di zucchero nel sangue.

### **Invokana contiene lattosio**

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

### **Invokana contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

### **3. Come prendere Invokana**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dei dubbi consulti il medico o il farmacista.

#### **Quanto prenderne**

- La dose iniziale di Invokana è di una compressa da 100 mg ogni giorno. Il medico deciderà se dovrà aumentare la dose a 300 mg.
- Il medico può ridurre la dose a 100 mg se ha problemi ai reni.
- Il medico le prescriverà la dose adeguata.

#### **Prendendo questo medicinale**

- Ingoi la compressa intera con acqua
- Può prendere la compressa con o senza cibo. È meglio prendere la compressa prima del primo pasto della giornata.
- Cerchi di prendere la compressa alla stessa ora ogni giorno. Questo la aiuterà a ricordarsi di prenderla.
- Se il medico le ha prescritto canagliflozin insieme a qualsiasi sequestrante degli acidi biliari come la colestiramina (medicinale usato per diminuire il livello di colesterolo) deve assumere canagliflozin almeno 1 ora prima o da 4 ore a 6 ore dopo l'assunzione del sequestrante degli acidi biliari.

Il medico potrà prescrivere Invokana insieme ad un altro medicinale antidiabetico. Per ottenere i migliori risultati per la sua salute, si ricordi di assumere tutti i medicinali come indicato dal medico.

#### **Dieta ed esercizio fisico**

Per controllare il diabete è necessario seguire i consigli del medico, farmacista o infermiere riguardo la dieta e l'esercizio fisico. In particolare, se sta seguendo una dieta per il controllo del diabete, continui a seguirla mentre assume questo medicinale.

#### **Se prende più Invokana di quanto deve**

Se prende più compresse di quanto deve, contatti immediatamente il medico o si rechi immediatamente presso l'ospedale più vicino.

#### **Se dimentica di prendere Invokana**

- Se si dimentica di assumere una dose, la prenda appena se ne ricorda. Tuttavia se è quasi l'ora di prendere la dose successiva, salti la dose che aveva dimenticato.
- Non prenda una dose doppia (due dosi nello stesso giorno) per compensare la dimenticanza della dose.

#### **Se smette di prendere Invokana**

Se smette di prendere questo medicinale ci può essere un innalzamento dei livelli di zucchero nel sangue. Non interrompa l'assunzione di Invokana senza prima parlarne con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Smetta di prendere Invokana e consulti un medico o si rechi immediatamente presso l'ospedale più vicino se ha uno dei seguenti effetti gravi:**

##### **Grave reazione allergica (rara, può interessare fino a 1 persona su 1.000)**

I possibili segni di grave reazione allergica possono includere:

- gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola che può portare a difficoltà di respirazione o deglutizione.

##### **Chetoacidosi diabetica (rara, può interessare fino a 1 persona su 1.000)**

Questi sono i segni della chetoacidosi diabetica (vedi anche il paragrafo 2):

- aumento dei livelli di "corpi chetonici" nelle urine o nel sangue
- rapida perdita di peso
- nausea o vomito
- mal di stomaco
- sete eccessiva
- respirazione veloce e profonda
- confusione
- insolita sonnolenza o stanchezza
- un odore dolce dell'alito, un sapore dolce o metallico in bocca o un odore diverso per l'urina o il sudore.

Ciò può verificarsi a prescindere dal livello di glucosio nel sangue. La chetoacidosi diabetica può verificarsi più frequentemente se la funzionalità renale peggiora. Il medico può decidere di interrompere temporaneamente o definitivamente il trattamento con Invokana.

##### **Disidratazione (non comune, può riguardare fino ad una persona su 100)**

- eccessiva perdita di liquidi corporei (disidratazione). Questo si verifica più spesso nelle persone anziane con età uguale o maggiore a 75 anni, nelle persone con problemi renali e nelle persone che prendono diuretici.

I possibili segni di disidratazione sono:

- sensazione di intontimento o capogiri
- perdere i sensi (svenimento) o avere capogiro o svenire quando ci si alza
- bocca molto secca o impastata, avere molta sete
- sentirsi molto deboli o stanchi
- produrre una quantità di urina scarsa o nulla
- battiti del cuore rapidi.

**Contatti il medico appena possibile se ha uno dei seguenti effetti indesiderati:**

##### **Ipoglicemia (molto comune, si manifesta in più di 1 persona su 10)**

- basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia) quando si assume questo medicinale con l'insulina o una sulfonilurea (glimepiride o glipizide).

I possibili segni di bassi livelli di zucchero nel sangue sono:

- visione offuscata
- formicolio alle labbra
- tremore, sudorazione, pallore
- cambiamento di umore o sentirsi ansiosi o confusi.

Il medico le dirà come trattare i bassi livelli di zucchero nel sangue e come comportarsi se ha i segni descritti qui sopra.

### **Infezioni del tratto urinario (comune, può interessare fino a 1 persona su 10)**

- I segni di una grave infezione del tratto urinario includono, ad esempio:
  - febbre e/o brividi
  - sensazione di bruciore durante l'emissione di urina (minzione)
  - dolore dorsale o laterale.

Sebbene sia un evento non comune, informi immediatamente il medico se nota del sangue nelle urine.

### **Altri effetti indesiderati:**

#### **Molto comuni (può riguardare più di 1 persona su 10)**

- infezione vaginale da lieviti.

#### **Comuni (può riguardare fino a 1 persona su 10)**

- rash o arrossamento del pene o del prepuzio (infezione da lieviti)
- cambiamenti del modo di urinare (urinare più di frequente o in quantità maggiori, bisogno urgente di urinare, necessità di urinare di notte)
- stitichezza
- sete
- nausea
- le analisi del sangue possono mostrare alterazione della quantità di colesterolo o di grassi nel sangue ed aumento del numero dei globuli rossi nel sangue (ematocrito).

#### **Non comuni (può riguardare fino a 1 persona su 100)**

- eruzione cutanea o arrossamento della pelle che può essere pruriginosa ed includere formazione di vescicole, trasudazione o vesciche.
- orticaria
- le analisi del sangue possono mostrare cambiamenti relativi alla funzione renale (aumentata creatinina o urea) o aumento del potassio
- le analisi del sangue possono mostrare un aumento del livello di fosfato nel sangue
- frattura ossea
- insufficienza renale (principalmente come conseguenza della perdita di troppi liquidi dal corpo)
- amputazioni a carico degli arti inferiori (principalmente delle dita dei piedi) soprattutto se si è ad alto rischio di malattie cardiovascolari
- fimosi - difficoltà a retrarre il prepuzio attorno alla punta del pene
- reazioni cutanee dopo l'esposizione alla luce del sole.

#### **Non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)**

- fascite necrotizzante del perineo o gangrena di Fournier, una grave infezione dei tessuti molli dei genitali o dell'area tra i genitali e l'ano.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il **sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Invokana**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi Invokana se nota che la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Invokana

- Il principio attivo è canagliflozin.
  - Ogni compressa contiene canagliflozin emidrato, equivalente a 100 mg o 300 mg di canagliflozin.
- Gli altri componenti sono:
  - nucleo della compressa: lattosio (vedere paragrafo 2 "Invokana contiene lattosio"), cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, croscarmellosa sodica e magnesio stearato.
  - rivestimento: alcol polivinilico, titanio diossido (E171), macrogol 3350 e talco. La compressa da 100 mg contiene anche ossido di ferro giallo (E172).

### Descrizione dell'aspetto di Invokana e contenuto della confezione

- Invokana 100 mg, compresse rivestite con film, di colore giallo, a forma di capsula, lunghe 11 mm, con scritto "CFZ" su un lato e "100" sull'altro lato.
- Invokana 300 mg compresse rivestite con film, di colore bianco, a forma di capsula, lunghe 17 mm, con scritto "CFZ" su un lato e "300" sull'altro lato.

Invokana è disponibile in blister PVC/alluminio perforati divisibili per dose unitaria. Le confezioni sono astucci da 10x1, 30x1, 90x1 o 100x1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

### Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### België/Belgique/Belgien

Menarini Benelux NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 721 4545  
medical@menarini.be

#### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### България

"Берлин-Хеми/А. Менарини България"  
ЕООД  
тел.: +359 2 454 0950  
bcsofia@berlin-chemie.com

#### Luxembourg/Luxemburg

Menarini Benelux NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 721 4545  
medical@menarini.be



**Česká republika**

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika  
s.r.o.  
Tel: +420 267 199 333  
office@berlin-chemie.cz

**Danmark**

Berlin-Chemie AG  
Tlf: +45 78 71 31 21

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955-955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Laboratorios Menarini, S.A.  
Tel: +34 93 462 88 00  
info@menarini.es

**France**

MENARINI France  
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20  
im@menarini.fr

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Laboratori Guidotti S.p.A.  
Tel: +39 050 971011  
contatti@labguidotti.it

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6333

**Nederland**

Menarini Benelux NV/SA  
Tel: +32 (0)2 721 4545  
medical@menarini.be

**Norge**

Berlin-Chemie AG  
Tlf: +45 78 71 31 21

**Österreich**

A. Menarini Pharma GmbH  
Tel: +43 1 879 95 85-0  
office@menarini.at

**Polska**

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 566 21 00  
biuro@berlin-chemie.com

**Portugal**

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.  
Tel: +351 210 935 500  
menporfarma@menarini.pt

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Slovakia s.r.o  
Tel: +421 2 544 30 730  
slovakia@berlin-chemie.com

**Suomi/Finland**

Berlin-Chemie/A. Menarini Suomi Oy  
Puh/Tel: +358 403 000 760  
fi@berlin-chemie.com

**Κύπρος**  
MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13  
info@menarini.gr

**Sverige**  
Berlin-Chemie AG  
Tfn: +45 78 71 31 21

**Latvija**  
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.  
Tel: +44 (0)1628 856400  
menarini@medinformation.co.uk

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {mese AAAA}.**

**Altre fonti d'informazioni**

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