

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Invokana 100 mg comprimate filmate
Invokana 300 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Invokana 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține canagliflozin hemihidrat, echivalent cu canagliflozin 100 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 39,2 mg.

Invokana 300 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține canagliflozin hemihidrat, echivalent cu canagliflozin 300 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 117,78 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Invokana 100 mg comprimate filmate

Comprimatul filmat cu eliberare imediată are culoare galbenă, formă capsulară, lungime de aproximativ 11 mm și este inscripționat cu “CFZ” pe una dintre părți și cu “100” pe cealaltă parte.

Invokana 300 mg comprimate filmate

Comprimatul filmat cu eliberare imediată are culoare albă, formă capsulară, lungime de aproximativ 17 mm și este inscripționat cu “CFZ” pe una dintre părți și cu “300” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Invokana este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca terapie adăugată la regim alimentar și exerciții fizice:

- în monoterapie, atunci când administrarea de metformin este considerată inadecvată din cauza intoleranței sau a contraindicațiilor
- în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului.

Pentru rezultatele studiilor clinice privind asocierea de terapii, efectele asupra controlului glicemic, evenimentele cardiovasculare și renale, precum și populațiile studiate, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială recomandată de canagliflozin este de 100 mg o dată pe zi. La pacienții care tolerează canagliflozin 100 mg o dată pe zi care prezintă o rată de filtrare glomerulară estimată (RFGe) ≥ 60 ml/min/1,73 m² sau CrCl ≥ 60 ml/min și care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută la 300 mg o dată pe zi (vezi pct.4.4). Pentru recomandările de ajustare a dozei conform RFGe, vezi tabelul 1.

Se recomandă precauție în cazul în care se crește doza la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani, la pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută sau alți pacienți la care diureza indusă de canagliflozin după inițierea tratamentului reprezintă un risc (vezi pct. 4.4). La pacienții cu hipovolemie prezentă se recomandă corectarea acestei afecțiuni înainte de inițierea tratamentului cu canagliflozin (vezi pct. 4.4).

Atunci când canagliflozin este utilizat ca terapie adjuvantă în asociere cu insulina sau secretagog al insulinei (de ex. sulfoniluree), poate fi avută în vedere reducerea dozei de insulină sau a secretagogului insulinei pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani)

Trebuie avute în vedere funcția renală și riscul de hipovolemie (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Nefropatia diabetică în diabetul zaharat de tip 2

Pentru tratamentul nefropatiei diabetice adăugat standardului de îngrijire (de exemplu inhibitorii ACE sau ARB) se recomandă o doză de 100 mg canagliflozin o dată pe zi (vezi tabelul 1). Deoarece eficiența canagliflozin în scăderea glicemiei este redusă la pacienții cu insuficiență renală moderată și probabil lipsește la pacienții cu insuficiență renală gravă, se recomandă adăugarea altor agenți antihiperglicemici. Pentru recomandările de ajustare a dozei conform RFGe, vezi tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandări de ajustare a dozei^a

RFGe (ml/min/1,73 m²) sau CrCl (ml/min)	Doza zilnică totală de canagliflozin
≥ 60	Se începe cu 100 mg. La pacienții care tolerează 100 mg și necesită în continuare control glicemic, doza poate fi mărită la 300 mg.
45 - < 60 ^b	Se începe cu 100 mg. Se continuă cu 100 mg pentru pacienții care deja iau Invokana.
30 - < 45 ^{b, c}	Se începe cu 100 mg. Se continuă cu 100 mg pentru pacienții care deja iau Invokana.
< 30 ^{b, c}	Se continuă cu 100 mg pentru pacienții care deja iau Invokana ^d . Nu se începe administrarea Invokana.

^a Vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2.

^b Dacă este necesar control glicemic în continuare, pot fi utilizați și alți agenți antihiperglicemici

^c Cu raport urinar albumină/ creatinină > 300 mg/g

^d Se menține doza până la dializă sau transplant renal.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Canagliflozin nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă și nu este recomandat să fie utilizat la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea canagliflozin la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

Invokana trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, de preferat înainte de prima masă a zilei. Comprimatele trebuie înghițite întregi.

Dacă se omite o doză, pacientul trebuie să o ia imediat ce își amintește; cu toate acestea, nu trebuie luată o doză dublă în aceeași zi.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență renală

Eficacitatea canagliflozin pentru controlul glicemiei este dependentă de statusul funcției renale, eficacitatea fiind redusă la pacienții cu insuficiență renală moderată și cel mai probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu RFG_e < 60 ml/min/1,73 m² sau cu ClCr < 60 ml/min, s-a raportat o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate cu hipovolemia (de exemplu, amețeli posturale, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială), cu deosebire la doza de 300 mg. În plus, la acești pacienți s-au raportat mai multe evenimente de creștere a potasemiei și o creștere mai mare a creatininei serice și azotului ureic sanguin (BUN) (vezi pct. 4.8).

Prin urmare, trebuie limitată doza de canagliflozin la 100 mg o dată pe zi la pacienții cu RFG_e < 60 ml/min/1,73 m² sau cu CrCl < 60 ml/min (vezi pct. 4.2).

Indiferent de valoarea RFG_e pre-tratament, pacienții tratați cu canagliflozin au avut o scădere inițială a RFG_e, care ulterior s-a atenuat în timp (vezi pct 4.8 și 5.1).

Se recomandă monitorizarea funcției renale, după cum urmează:

- Înainte de inițierea tratamentului cu canagliflozin și ulterior cel puțin anual (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1, și 5.2)
- Înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și ulterior periodic

Utilizarea la pacienți cu risc de reacții adverse asociate hipovolemiei

Datorită mecanismului său de acțiune, canagliflozin, prin creșterea excreției de glucoză urinară (EGU) induce o diureză osmotică, ceea ce poate reduce volumul intravascular și poate scădea tensiunea arterială (vezi pct. 5.1). În studiile clinice controlate cu canagliflozin, creșterea reacțiilor adverse asociate hipovolemiei (de exemplu, amețeli posturale, hipotensiune arterială ortostatică, sau hipotensiune arterială) s-au observat mai frecvent la doza de 300 mg și au apărut cel mai frecvent în primele trei luni de tratament (vezi pct. 4.8).

Se recomandă precauție la pacienții la care hipotensiunea arterială indusă de tratamentul cu canagliflozin ar putea reprezenta un risc, cum sunt cei cu boală cardiovasculară cunoscută, pacienții cu RFG_e < 60 ml/min/1,73 m², pacienții tratați cu medicamente antihipertensive cu antecedente de episoade de hipotensiune arterială, pacienții tratați cu diuretice sau vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani) (vezi pct. 4.2 și 4.8).

În general, din cauza hipovolemiei, s-a observat în medie o reducere minoră a RFG_e în primele 6 săptămâni de la inițierea tratamentului cu canagliflozin. La pacienții susceptibili de reduceri mai mari ale volumului intravascular, așa cum este descris mai sus, s-au observat uneori reduceri mai mari ale RFG_e (> 30%) care ulterior s-au ameliorat și rareori au necesitat întreruperea tratamentului cu canagliflozin (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze simptomele asociate hipovolemiei. Canagliflozin nu este recomandat la pacienții tratați cu diuretice de ansă (vezi pct. 4.5) sau care prezintă hipovolemie, cum este cea indusă de afecțiunea acută (cum sunt afecțiunile gastro-intestinale).

La pacienții care urmează tratament cu canagliflozin, în cazul unor afecțiuni intercurrente, care pot conduce la hipovolemie (cum sunt afecțiunile gastro-intestinale) se recomandă monitorizarea atentă a volumului de distribuție (de exemplu, examenul fizic, măsurători ale tensiunii arteriale, analize de laborator, inclusiv evaluări ale funcției renale) și a electroliților serici. Întreruperea temporară a tratamentului cu canagliflozin poate fi luată în considerare la pacienții care dezvoltă hipovolemie în timpul tratamentului cu canagliflozin până la corectarea afecțiunii. Dacă se întrerupe tratamentul, trebuie luată în considerare o monitorizare mai frecventă a glicemiei.

Cetoacidoza diabetică

Au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri care pun viața în pericol și letale, la pacienții tratați cu inhibitori SGLT2, inclusiv canagliflozin. În câteva cazuri, tabloul clinic a fost atipic, numai cu glicemie moderat crescută, sub 14 mmol/L (250 mg/dl). Nu se cunoaște dacă CAD este mai probabil să apară la administrarea de doze mai mari de canagliflozin. Riscul de CAD apare ca fiind mai mare la pacienții insulino-dependenți cu insuficiență renală moderată până la severă.

Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie luat în considerare în cazul unor simptome nespecifice, cum sunt greață, vărsături, anorexie, dureri abdominale, sete excesivă, dificultăți de respirație, confuzie, oboseală neobișnuită sau somnolență. Pacienții trebuie evaluați pentru cetoacidoză imediat dacă apar aceste simptome, indiferent de valorile glicemiei.

La pacienții la care CAD este suspectată sau diagnosticată, tratamentul cu canagliflozin trebuie întrerupt imediat.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care sunt spitalizați pentru proceduri chirurgicale majore sau afecțiuni grave medicale acute. La acești pacienți se recomandă monitorizarea cetonelor. Se preferă măsurarea valorii cetonelor din sânge, față de valoarea din urină. Tratamentul cu canagliflozin poate fi reluat când valorile cetonelor s-au normalizat și starea pacientului s-a stabilizat.

Înainte de a iniția tratamentul cu canagliflozin, trebuie luați în considerare factorii predispozanți la cetoacidoză din antecedentele pacientului.

Pacienții care pot fi expuși unui risc mai mare de CAD includ pacienții cu rezervă redusă de celule beta funcționale (de exemplu, pacienții cu diabet de tip 2, cu valori scăzute ale peptidului C sau diabet autoimun latent la adulți (LADA) sau pacienți cu antecedente de pancreatită), pacienți cu afecțiuni care necesită regim alimentar restrictiv sau deshidratare severă, pacienții la care se reduc dozele de insulină și pacienții cu un necesar crescut de insulină din cauza unei afecțiuni medicale acute, unor intervenții chirurgicale sau abuzului de alcool etilic. Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizați cu precauție la acești pacienți.

Reluarea tratamentului cu inhibitori SGLT2 la pacienții care au dezvoltat anterior CAD în timpul tratamentului cu inhibitori SGLT2 nu este recomandată decât dacă un alt factor declanșator evident este identificat și rezolvat.

Siguranța și eficacitatea canagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 nu au fost stabilite prin urmare, canagliflozin nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 1. Date limitate din studiile clinice sugerează că CAD poate apărea frecvent atunci când pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sunt tratați cu inhibitori SGLT2.

Amputări la nivelul membrelor inferioare

În studii clinice de lungă durată cu canagliflozin administrat pacienților cu diabet zaharat de tip 2 și cu boală cardiovasculară (BCV) confirmată sau care au cel puțin 2 factori de risc pentru BCV, administrarea Invokana a fost asociată cu un risc crescut de amputare la nivelul membrelor inferioare, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (0,63 comparativ cu 0,34 evenimente la 100 pacient-ani), iar această creștere a avut loc în principal la nivelul degetelor de la picior și a zonei mijlocii a labei piciorului) (vezi pct. 4.8). În cadrul unui studiu clinic pe termen lung efectuat la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică nu a fost observată nicio diferență în ceea ce privește riscul de amputare la nivelul membrelor inferioare la pacienții tratați cu canagliflozin 100 mg, comparativ cu placebo. În acest studiu au fost aplicate măsurile de precauție descrise mai jos. Întrucât nu s-a identificat un mecanism care stă la baza acestei creșteri, nu se cunosc factorii de risc, în afară de factorii generali de risc pentru amputare.

Înainte de inițierea tratamentului cu Invokana, trebuie luați în considerare acei factori din antecedentele pacientului care pot crește riscul de amputare. Ca măsuri de precauție, trebuie luată în considerare monitorizarea atentă a pacienților cu un risc crescut de amputare, precum și consilierea pacienților în legătură cu importanța îngrijirii preventive, de rutină, a piciorului și cu menținerea unei hidratari corespunzătoare. De asemenea, se poate avea în vedere întreruperea tratamentului cu Invokana la pacienții la care apar evenimente care pot precede amputarea, cum sunt ulcer cutanat la nivelul extremităților inferioare, infecții, osteomielită sau cangrenă.

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

După punerea pe piață, s-au raportat cazuri de fasceită necrozantă care afectează perineul (afecțiune cunoscută și ca gangrena Fournier) la pacienți de ambele sexe tratați cu inhibitori de SGLT2. Este un eveniment rar, însă grav, care poate pune în pericol viața și care necesită intervenție chirurgicală urgentă și tratament cu antibiotice.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul în care se confruntă cu o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, eritem sau tumefiere în zona genitală sau perineală, cu febră sau stare generală de rău. Trebuie să se țină cont de faptul că o infecție uro-genitală sau un abces perineal poate fi premergător fasceitei necrozante. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea Invokana și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

Creștere a hematocritului

Creșterea hematocritului a fost observată în timpul tratamentului cu canagliflozin (vezi pct. 4.8); prin urmare, la pacienții ce prezintă un hematocrit deja crescut este justificată o monitorizare atentă.

Vârstnici (vârsta \geq 65 de ani)

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc mai mare de hipovolemie, au o probabilitate mai mare de a fi tratați cu diuretice și să aibă insuficiență renală. La pacienții cu vârsta \geq 75 de ani, a fost raportată o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate hipovolemiei (de exemplu, amețeli posturale, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială). În plus, la acești pacienți au fost raportate scăderi mai mari ale RFGe (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Infecții micotice genitale

În concordanță cu mecanismul de inhibare a co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) și creșterea UGE, în studiile clinice cu canagliflozin au fost raportate candidoza vulvo-vaginală la femei și balanita sau balanopostita la bărbați (vezi pct. 4.8). Pacienții de sex masculin și feminin, cu antecedente de infecții micotice genitale au fost mai predispuși la dezvoltarea unei infecții. Balanita sau balanopostita au apărut în principal la pacienții de sex masculin fără circumcizie și care, în unele cazuri, au dus la fimoză și/sau la circumcizie. Majoritatea infecțiilor micotice genitale au fost tratate cu antifungice topice, fie prescrise de un cadru medical sau auto-tratate în timpul continuării tratamentului cu Invokana.

Infecții ale tractului urinar

Au fost raportate cazuri, după punerea pe piață, a infecțiilor complicate ale tractului urinar, inclusiv pielonefrita și urosepsis, la pacienții tratați cu canagliflozin, ducând frecvent la întreruperea tratamentului. La pacienții cu infecții complicate ale tractului urinar trebuie luată în considerare întreruperea temporară a canagliflozin.

Insuficiență cardiacă

Experiența la pacienți cu clasa NYHA (*New York Heart Association*) III este limitată și nu există experiență în studiile clinice cu canagliflozin la pacienți cu clasa NYHA IV.

Analiza urinei în laborator

Datorită mecanismului său de acțiune, pacienții care urmează tratament cu canagliflozin vor avea rezultate pozitive pentru prezența glucozei în urină.

Intoleranța la lactoză

Comprimatele conțin lactoză.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Diuretice

Canagliflozin poate accentua efectul diureticelor și poate crește riscul de deshidratare și hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4).

Insulina și secretagogii insulinei

Insulina și secretagogii insulinei, de tipul sulfonilureelor, pot cauza apariția hipoglicemiei. Prin urmare, atunci când sunt utilizate în asociere cu canagliflozin poate fi necesară o doză mai mică de insulină sau secretagog al insulinei pentru reducerea riscului de hipoglicemie (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele altor medicamente asupra canagliflozin

Metabolizarea canagliflozin se efectuează în principal pe calea glucuronoconjugării mediate de UDP glucuronizil transferaza 1A9 (UGT1A9) și 2B4 (UGT2B4). Canagliflozin este transportat de glicoproteina P (P-gp) și proteina de rezistență în cancerul mamar (BCRP).

Inductorii enzimatici (cum sunt sunătoarea [*Hypericum perforatum*], rifampicina, barbituricele, fenitoina, carbamazepina, ritonavir, efavirenz) pot conduce la reducerea expunerii la canagliflozin. În urma administrării concomitente de canagliflozin și rifampicină (inductor al unor diverși transportatori activi și enzime metabolizante ale medicamentului) s-a observat o scădere de 51% și 28% a expunerii sistemice a canagliflozin (ASC) și a concentrației plasmatice maxime (C_{max}). Aceste scăderi ale expunerii la canagliflozin pot reduce eficacitatea.

Dacă este necesară administrarea concomitentă a canagliflozin cu un inductor combinat al acestor enzime UGT și proteine de transport, se recomandă monitorizarea controlului glicemic pentru evaluarea răspunsului la canagliflozin. Dacă se impune administrarea concomitentă a unui inductor al acestor enzime UGT cu canagliflozin, se poate avea în vedere creșterea dozei la 300 mg o dată pe zi dacă pacienții tolerează doza de canagliflozin 100 mg administrată o dată pe zi, dacă au o valoare a $RFGe \geq 60$ ml/min/1,73 m² sau $CrCl > 60$ ml/min și dacă necesită control glicemic mai strict. La pacienții cu $RFGe$ între 45 ml/min/1,73 m² și < 60 ml/min/1,73 m² sau $CrCl$ între 45 ml/min și < 60 ml/min tratați cu canagliflozin 100 mg la care se administrează concomitent un inductor al enzimelor UGT și care necesită control glicemic mai strict, se poate avea în vedere administrarea altor medicamente hipoglicemice (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Administrarea de colestiramină are risc potențial să reducă expunerea la canagliflozin. Administrarea de canagliflozin trebuie să se efectueze cu minimum 1 oră înainte sau 4-6 ore după administrarea de chelatori de acizi biliari pentru a minimiza interferența posibilă cu absorbția acestora.

Studiile de interacțiune sugerează că metformin, hidroclorotiazida, contraceptivele orale (etinilestradiol și levonorgestrol), ciclosporina și/sau probenecid nu influențează farmacocinetica canagliflozin.

Efectele canagliflozin asupra altor medicamente

Digoxina

Administrarea asociată de canagliflozin 300 mg o dată pe zi timp de 7 zile și o doză unică de digoxină 0,5 mg urmată de o doză de 0,25 mg zilnic timp de 6 zile a condus la o creștere de 20% a ASC și la o creștere cu 36% a C_{max} de digoxină, cel mai probabil din cauza unei inhibiții la nivelul P-gp. S-a observat inhibiția P-gp de către canagliflozin *in vitro*. Pacienții cărora li se administrează digoxină sau alte glicozide cardiace (de exemplu, digitoxina) trebuie monitorizați corespunzător.

Dabigatran

Efectul administrării concomitente a canagliflozin (un inhibitor slab al P-gp) asupra dabigatran etexilat (un substrat al P-gp) nu a fost studiat. Deoarece concentrațiile de dabigatran pot crește în prezența canagliflozin, este necesară monitorizare (analize pentru depistarea semnelor de hemoragie sau anemie) în cazul administrării concomitente de dabigatran cu canagliflozin.

Simvastatină

Administrarea asociată de canagliflozin 300 mg o dată pe zi timp de 6 zile și o doză unică de simvastatină (substrat al CYP3A4) 40 mg a determinat o creștere de 12% a ASC și o creștere de 9% a C_{max} pentru simvastatină și o creștere de 18% a ASC și o creștere de 26% a C_{max} pentru simvastatină acidă. Creșterea expunerii la simvastatină și simvastatină acidă nu a fost considerată relevantă din punct de vedere clinic.

Inhibarea BCRP de către canagliflozin la nivel intestinal nu poate fi exclusă și, prin urmare, poate avea loc creșterea expunerii pentru medicamentele transportate de BCRP, de exemplu, anumite statine, precum rosuvastatina și unele medicamente anti-cancerigene.

În studiile de interacțiune, canagliflozin la starea de echilibru nu a avut niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii metformin, a contraceptivelor orale (etinilestradiol și levonorgestrol), glibenclamidei, paracetamolului, hidroclorotiazidei sau warfarinei.

Interacțiunea cu alte medicamente/analize de laborator

Test 1,5-AG

În timpul tratamentului cu Invokana, creșterea excreției urinare a glucozei poate scădea în mod fals valorile 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG), astfel determinarea valorilor 1,5-AG devenind incertă pentru evaluarea controlului glicemic. Prin urmare, analiza 1,5-AG nu trebuie utilizată pentru evaluarea controlului glicemic la pacienții în tratament cu canagliflozin. Pentru detalii suplimentare este recomandat să vă adresați producătorului testului respectiv pentru determinarea 1,5-AG.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea canagliflozin la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Canagliflozin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Canagliflozin trebuie întrerupt, dacă sarcina este depistată.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă canagliflozin și/sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice provenite din studii la animale experimentale au indicat excreția canagliflozin/metaboliților în laptele uman, precum și efectele mediate farmacologic la puii și șobolanii tineri alăptați, expuși la canagliflozin (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născut/sugar. Canagliflozin nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu a fost studiat efectul canagliflozin asupra fertilității la om. În studiile la animale nu s-au observat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Canagliflozin nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie preveniți în legătură cu riscul de hipoglicemie atunci când canagliflozin este utilizat ca terapie adjuvantă cu insulina sau un secretagog al insulinei, și cu privire la creșterea riscului de reacții adverse asociate hipovolemiei, precum amețelile posturale (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța canagliflozin a fost evaluată la 22645 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, incluzând 13278 de pacienți tratați cu canagliflozin și 9367 de pacienți tratați cu medicamentul comparator, cărora li s-a administrat medicamentul în cadrul a 15 studii clinice controlate, dublu-orb, de fază 3 și fază 4. În total, 10134 de pacienți au fost tratați în două studii dedicate evenimentelor cardiovasculare, cu o

durată medie a expunerii de 149 de săptămâni (223 de săptămâni în studiul CANVAS și 94 de săptămâni în studiul CANVAS-R), iar 8114 de pacienți au fost tratați în cadrul a 12 studii clinice controlate, dublu-orb, de fază 3 și fază 4, cu o durată medie a expunerii de 49 de săptămâni. Într-un studiu cu privire la efectele renale cu manifestări clinice, un număr total de 4397 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică au avut o durată medie a expunerii de 115 săptămâni.

Evaluarea principală a siguranței și tolerabilității s-a efectuat într-o analiză cumulată (n = 2313) a patru studii clinice controlate placebo cu durata de 26 de săptămâni (monoterapie și terapie adjuvantă la metformin, metformin și sulfoniluree, și metformin și pioglitazonă). Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în timpul tratamentului au fost hipoglicemia în asociere cu insulina sau o sulfoniluree, candidoza vulvovaginală, infecții ale căilor urinare și poliurie sau polakiurie (de exemplu, frecvență urinară). Reacțiile adverse care au condus la întreruperea tratamentului cu canagliflozin la $\geq 0,5\%$ dintre toți pacienții incluși în aceste studii au fost candidoza vulvovaginală (0,7% dintre pacientele de sex feminin) și balanita sau balanopostita (0,5% din pacienții de sex masculin). S-au efectuat analize suplimentare privind siguranța (incluzând datele pe termen lung) folosind datele ce provin din toate studiile cu canagliflozin (studiile controlate placebo și cu comparator activ) pentru a evalua reacțiile adverse raportate pentru identificarea reacțiilor adverse (tabelul 2) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse din tabelul 2 se bazează pe analiza cumulată a studiilor clinice controlate activ și cu placebo descrise mai sus. Acest tabel include și reacțiile adverse raportate în cadrul utilizării canagliflozin de după punerea pe piață la nivel mondial. Reacțiile adverse enumerate în continuare sunt clasificate în funcție de frecvență și clasa de aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel (MedDRA) din studiile controlate activ^e și cu placebo^e și din experiența de după punerea pe piață

Clasificare pe aparate, sisteme și organe Frecvență	Reacție adversă
<i>Infecții și infestări</i>	
foarte frecvente frecvente cu frecvență necunoscută	Candidoză vulvovaginală ^{b,i} Balanită sau balanopostită ^{b,k} , Infecție a tractului urinar ^c (pielonefrita și urosepsis au fost raportate după punerea pe piață) Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier) ^d
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Rare	Reacție anafilactică
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
foarte frecvente mai puțin frecvente rare	Hipoglicemie în contextul utilizării în asociere cu insulină sau sulfoniluree ^c Deshidratare ^a Cetoacidoza diabetică ^b
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
mai puțin frecvente	Amețeli posturale ^a , sincopă ^a
<i>Tulburări vasculare</i>	
mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială ^a , hipotensiune arterială ortostatică ^a
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
frecvente	Constipație, sete ^f , greață
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
mai puțin frecvente	Fotosensibilitate, Erupecție cutanată tranzitorie ^g , urticarie

rare	Angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
mai puțin frecvente	Fracturi osoase ^h
Tulburări renale și ale căilor urinare	
frecvente	Poliurie sau polakiurie ⁱ
mai puțin frecvente	Insuficiență renală (în special în contextul depleției volemice)
Investigații diagnostice	
frecvente	Dislipidemie ^l , creșterea hematocritului ^{b, m}
mai puțin frecvente	Creșterea creatininemiei sangvine ^{b, n} , creșterea valorilor ureei sanguine ^{b, o} , creșterea valorilor potasiului seric ^{b, p} , creșterea fosfatului seric ^q
Proceduri medicale și chirurgicale	
mai puțin frecvente	Amputări la nivelul membrelor inferioare (în principal la nivelul degetului de la picior și a zonei mijlocii a labei piciorului), în special la pacienți cu risc crescut de afecțiuni cardiace ^b

^a Asociate cu hipovolemia; vezi pct. 4.4 și descrierea reacției adverse (RA) de mai jos

^b Vezi pct. 4.4 și descrierea RA de mai jos.

^c Vezi descrierea RA de mai jos.

^d Vezi pct. 4.4.

^e Profilul datelor de siguranță care provin din studii pivotale individuale (inclusiv studii la pacienți cu insuficiență renală moderată; pacienți vârstnici [de ≥ 55 de ani până la ≤ 80 de ani]; pacienți cu risc CV și renal crescut) a fost în general în concordanță cu reacțiile adverse identificate în acest tabel.

^f Setea include termenii sete, xerostomie și polidipsie.

^g Eruptia cutanată tranzitorie include termenii erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie generalizată, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculopapulară, erupție cutanată tranzitorie papulară, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, erupție cutanată tranzitorie pustulară și erupție cutanată tranzitorie veziculară.

^h Legată de fracturi osoase; vezi descrierea RA de mai jos.

ⁱ Poliuria sau polakiuria include termenii poliurie, polakiurie, imperiozitate urinară, nicturie și creșterea volumului urinar.

^j Candidoza vulvovaginală include termenii candidoză vulvovaginală, infecție micotică vulvovaginală, vulvovaginită, infecție vaginală, vulvită și infecții fungice genitale.

^k Balanita sau balanopostita include termenii balanită, balanopostită, balanită candidozică și infecții fungice genitale.

^l Creșterile medii procentuale față de inițierea tratamentului cu canagliflozin 100 mg și 300 mg comparativ cu placebo, au fost pentru colesterol total de 3,4% și 5,2% comparativ cu 0,9%; HDL-colesterol 9,4% și 10,3% comparativ cu 4,0%; LDL-colesterol 5,7% și 9,3% comparativ cu 1,3%; non-HDL-colesterol 2,2% și 4,4% comparativ cu 0,7%; trigliceride 2,4% și 0,0% comparativ cu 7,6%.

^m Variațiile medii față de inițierea tratamentului ale hematocritului au fost de 2,4% și 2,5% pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg, comparativ cu 0,0% pentru placebo.

ⁿ Variațiile procentuale medii față de inițierea tratamentului ale creatininei au fost 2,8% și 4,0% pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg comparativ cu 1,5 % pentru placebo.

^o Variațiile procentuale medii față de inițierea tratamentului ale azotului ureic sanguin au fost 17,1% și 18,0% pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg, comparativ cu 2,7% pentru placebo.

^p Variațiile procentuale medii față de inițierea tratamentului ale potasiului seric au fost 0,5% și 1,0% pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg comparativ cu 0,6% pentru placebo.

^q Variațiile procentuale medii față de inițierea tratamentului ale fosfatului seric au fost 3,6% și 5,1% pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg comparativ cu 1,5% pentru placebo.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Cetoacidoză diabetică

Într-un studiu pe termen lung privind efecte renale cu manifestări clinice la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică, ratele de incidență ale evenimentelor adjuocate de cetoacidoză diabetică (CAD) au fost de 0,21 (0,5%, 12/2.200) și, respectiv, 0,03 (0,1%, 2/2.197) la 100 pacient-ani de urmărire în cazul administrării de canagliflozin 100 mg și, respectiv placebo; din cei 14 pacienți cu CAD, 8 (7 din grupul cu administrare de canagliflozin 100 mg și 1 din grupul cu administrare de

placebo) au avut o valoare a RFG_e pre-tratament cuprinsă între 30 și < 45 ml/min/1,73 m² (vezi pct. 4.4).

Amputări la nivelul membrelor inferioare

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și cu boală cardiovasculară confirmată sau care au cel puțin 2 factori de risc de boală cardiovasculară, canagliflozin a fost asociat cu o creștere a riscului de amputare la nivelul membrelor inferioare, după cum s-a observat în Programul integrat CANVAS, alcătuit din CANVAS și CANVAS-R, două studii de mari dimensiuni, pe termen lung, randomizate, controlate cu placebo, care au evaluat 10134 de pacienți. Dezechilibrul a apărut încă din primele 26 de săptămâni de tratament. Pacienții din studiile CANVAS și CANVAS-R au fost urmăriți în medie 5,7 ani și, respectiv, 2,1 ani. Indiferent de tratamentul cu canagliflozin sau administrarea de placebo, riscul de amputare a fost cel mai mare în rândul pacienților care aveau la momentul inițial antecedente de amputare, boală vasculară periferică și neuropatie. Riscul de amputare la nivelul membrelor inferioare nu a depins de doză. Rezultatele privind amputările din Programul integrat CANVAS sunt prezentate în tabelul 3.

Nu s-a constatat nicio diferență în ceea ce privește riscul de amputări la nivelul membrelor inferioare ca urmare a utilizării canagliflozin 100 mg, comparativ cu placebo (1,2 comparativ cu 1,1 evenimente per 100 pacient-ani [RR: 1,11; 95% CI 0,79, 1,56]) în CREDENCE, un studiu pe termen lung cu privire la efectele renale cu manifestări clinice care a inclus 4397 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică (vezi pct. 4.4). În alte studii cu canagliflozin la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care au înrolat o populație generală cu diabet zaharat de 8114 pacienți, nu a fost observată nicio diferență în ceea ce privește riscul de amputare la nivelul membrelor inferioare, comparativ cu grupul de control.

	Placebo N = 4344	Canagliflozin N = 5790
Număr total de subiecți cu evenimente, nr. (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Rata incidenței (per 100 pacient-ani)	0,34	0,63
RR (II 95%) față de placebo		1,97 (1,41, 2,75)
Amputare minoră, nr. (%) [*]	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Amputare majoră, nr. (%) [†]	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Notă: Incidența se bazează pe numărul de pacienți cu cel puțin o amputare și nu pe numărul total de amputări. Perioada de urmărire a unui pacient este calculată din Ziua 1 până la data primului eveniment de amputare. Unii pacienți au suferit mai multe amputări. Procentul de amputări minore și majore se bazează pe cel mai înalt nivel de amputare pentru fiecare pacient.

* Degetul de la picior și zona mijlocie a labei piciorului

† Glezna, mai jos de genunchi și deasupra genunchiului

Dintre subiecții din programul CANVAS care au suferit o amputare, degetul de la picior și zona mijlocie a labei piciorului au fost cele mai frecvente locuri (71%) în ambele grupuri de tratament (vezi tabelul 3). Amputările multiple (unele care au implicat ambele membre inferioare) au fost observate rar și în procente similare în ambele grupuri.

Infecțiile la nivelul membrelor inferioare, ulcerul diabetic al piciorului, boala arterială periferică și cangrena au fost cele mai frecvente evenimente medicale asociate cu necesitatea amputării în ambele grupuri de tratament (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse asociate cu hipovolemia

În analiza cumulată a celor patru studii clinice controlate placebo, cu durata de 26 de săptămâni, incidența tuturor reacțiilor adverse asociate cu hipovolemia (de exemplu, amețeli posturale, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială, deshidratare și sincopă) a fost de 1,2% pentru canagliflozin 100 mg, 1,3% pentru canagliflozin 300 mg, și 1,1% pentru placebo. În cele două studii clinice controlate activ, incidența în cazul tratamentului cu canagliflozin a fost similară celei observate cu medicamentele comparatoare.

Într-unul dintre studiile pe termen lung dedicate evenimentelor cardiovasculare (CANVAS), în care pacienții au fost în general mai vârstnici, cu o rată mai mare de complicații asociate diabetului, rata de incidență a reacțiilor adverse corelate cu hipovolemia a fost de 2,3 cu canagliflozin 100 mg, 2,9 cu canagliflozin 300 mg și 1,9 cu placebo, evenimente la 100 pacient-ani.

Pentru a evalua factorii de risc pentru aceste reacții adverse, s-a efectuat o analiză cumulată de amploare (N = 12441) din 13 studii clinice controlate de fază 3 și de fază 4 care au inclus cele două doze de canagliflozin. În această analiză cumulată, la pacienții tratați cu diuretice de ansă, pacienții cu RFGe la inițiere între 30 ml/min/1,73 m² și < 60 ml/min/1,73 m², și pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani incidența acestor reacții adverse a fost în general mai ridicată. Pentru pacienții tratați cu diuretice de ansă, ratele de incidență au fost de 5,0 pentru canagliflozin 100 mg și de 5,7 pentru canagliflozin 300 mg, comparativ cu 4,1 evenimente la 100 pacient-ani de expunere în grupul de control. Pentru pacienții cu o valoare inițială a RFGe între 30 ml/min/1,73 m² și < 60 ml/min/1,73 m², ratele de incidență au fost de 5,2 pentru canagliflozin 100 mg și de 5,4 pentru canagliflozin 300 mg, comparativ cu 3,1 evenimente la 100 pacient-ani de expunere în grupul de control. La pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani, ratele de incidență au fost de 5,3 pentru canagliflozin 100 mg și de 6,1 pentru canagliflozin 300 mg, comparativ cu 2,4 evenimente la 100 pacient-ani de expunere în grupul de control (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În cadrul unui studiu pe termen lung privind efecte renale cu manifestări clinice la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică, rata de incidență a evenimentelor de hipovolemie a fost de 2,84 și de 2,35 evenimente per 100 pacient-ani pentru canagliflozin 100 mg și respectiv, placebo. S-a observat că rata de incidență a crescut o dată cu scăderea RFGe. La subiecții cu RFGe între 30 și <45 ml/min/1,73 m², rata de incidență a hipovolemiei a fost mai mare la grupul tratat cu canagliflozin (4,91 per 100 pacienți-ani), comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (2,60 evenimente per 100 pacient-ani); totuși, în subgrupurile cu valori ale RFGe ≥45 - <60 și RFGe 60 - <90 ml/min/1,73 m², rata incidenței între grupuri a fost similară.

În cadrul studiului cardiovascular dedicat și în analiza cumulată de amploare, dar și în studiul dedicat efectelor renale cu manifestări clinice, întreruperile din cauza reacțiilor adverse asociate hipovolemiei și reacțiilor adverse grave asociate hipovolemiei nu au fost mai crescute în cazul tratamentului cu canagliflozin.

Hipoglicemia în tratamentul de asociere cu insulina sau secretagogi ai insulinei

Frecvența hipoglicemiei a fost scăzută (aproximativ 4%) în rândul grupurilor de tratament, inclusiv placebo, când tratamentul s-a administrat ca monoterapie sau ca tratament adjuvant cu metformin. Când canagliflozin s-a adăugat la tratamentul cu insulină, hipoglicemia a fost observată la 49,3%, 48,2% și 36,8% dintre pacienții tratați cu canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, și respectiv, placebo, iar hipoglicemia severă a apărut la 1,8%, 2,7%, și 2,5% dintre pacienții tratați cu canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, și respectiv, placebo. Când canagliflozin s-a adăugat la tratamentul cu sulfoniluree, hipoglicemia a fost observată la 4,1%, 12,5% și 5,8% dintre pacienții tratați cu canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg și, respectiv, placebo (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Infecții micotice genitale

Candidoza vulvovaginală (inclusiv vulvovaginita și infecțiile micotice și vulvovaginale) a fost raportată la 10,4% și 11,4% dintre pacientele tratate cu canagliflozin 100 mg și, respectiv, canagliflozin 300 mg, comparativ cu 3,2% la pacienții de sex feminin tratate cu placebo. Majoritatea rapoartelor de candidoză vulvovaginală au apărut în primele patru luni de tratament cu canagliflozin. Dintre pacienții de sex feminin care au urmat tratament cu canagliflozin, 2,3% au avut mai mult de o infecție. În total, 0,7% dintre toți pacienții de sex feminin au întrerupt tratamentul cu canagliflozin datorită candidozei vulvovaginale (vezi pct. 4.4). În Programul CANVAS, durata mediană a infecției a fost mai lungă în grupul tratat cu canagliflozin față de grupul tratat cu placebo.

Balanita candidozică sau balanopostita au apărut în rândul pacienților de sex masculin cu o rată de incidență de 2,98 și 0,79 de evenimente la 100 pacient-ani de expunere la canagliflozin și, respectiv,

placebo. Dintre pacienții de sex masculin care au urmat tratament cu canagliflozin, 2,4% au avut mai mult de o infecție. Întreruperea tratamentului cu canagliflozin de către pacienții de sex masculin din cauza balanitei candidozice sau a balanopostitei a apărut cu o rată de incidență de 0,37 evenimente la 100 pacient-ani. Fimoza a fost raportată cu o rată de incidență de 0,39 și 0,07 evenimente la 100 pacient-ani de expunere la canagliflozin și, respectiv, placebo. Circumcizia a fost efectuată cu o rată de incidență de 0,31 și 0,09 evenimente la 100 pacient-ani de expunere la canagliflozin și, respectiv, placebo (vezi pct. 4.4).

Infecții ale tractului urinar

În studiile clinice, infecții ale tractului urinar au fost mai frecvent raportate pentru canagliflozin 100 mg și 300 mg (5,9% față de 4,3%), comparativ cu 4,0% pentru placebo. Majoritatea infecțiilor au fost ușoare până la moderate, fără nicio creștere a incidenței reacțiilor adverse grave. În aceste studii, subiecții au răspuns la tratamentul standard, continuând în același timp tratamentul cu canagliflozin.

Cu toate acestea, la pacienții tratați cu canagliflozin au fost raportate cazuri, după punerea pe piață, a infecțiilor complicate ale tractului urinar, incluzând pielonefrita și urosepsis, ducând frecvent la întreruperea tratamentului.

Fracturi osoase

Într-un studiu cardiovascular (CANVAS) efectuat la 4327 de subiecți tratați, diagnosticați sau cu cel puțin doi factori de risc de afecțiuni cardiovasculare, ratele de incidență ale tuturor fracturilor osoase adjudecate a fost de 1,6, 1,8 și 1,1 la 100 pacient-ani de urmărire pentru canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, și, respectiv, placebo, cu un dezechilibru inițial al ratei fracturilor care apar în primele 26 de săptămâni de tratament.

În cadrul a două studii pe termen lung efectuate la populația generală cu diabet zaharat, nu a fost observat niciun risc de fractură la grupul tratat cu canagliflozin, comparativ cu grupul de control. Într-un al doilea studiu cardiovascular (CANVAS-R) la 5807 subiecți tratați, diagnosticați sau cu cel puțin doi factori de risc de afecțiune cardiovasculară, ratele de incidență pentru toate fracturile osoase adjudecate au fost de 1,1 și 1,3 evenimente la 100 pacient-ani de urmărire pentru canagliflozin și, respectiv, placebo.

În cadrul unui studiu pe termen lung privind efecte renale cu manifestări clinice care a inclus 4397 de subiecți cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică tratați, rata incidenței tuturor fracturilor osoase adjudecate a fost de 1,2 evenimente la 100 pacient-ani de urmărire atât pentru canagliflozin 100 mg, cât și pentru placebo. În alte studii cu canagliflozin la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, în care a fost înrolată o populație generală cu diabet zaharat de 7729 pacienți în care au fost adjudecate fracturi osoase, ratele de incidență ale tuturor fracturilor osoase adjudecate a fost de 1,2 și 1,1 la 100 pacient-ani de urmărire după tratamentul cu canagliflozin și, respectiv, grupul de control. După 104 de săptămâni de tratament, canagliflozin nu a afectat în mod negativ densitatea minerală osoasă.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici (vârsta \geq 65 de ani)

Într-o analiză cumulată a 13 studii clinice controlate cu placebo și activ, profilul de siguranță al canagliflozin la pacienții vârstnici a fost, în general, în concordanță cu cel observat la pacienți mai tineri. Pacienții cu vârsta \geq 75 de ani au avut o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate hipovolemiei (cum sunt amețelile posturale, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială) cu rate de incidență de 5,3, 6,1 și 2,4 evenimente la 100 pacient-ani de expunere la canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg și, respectiv, grupul de control. Scăderi ale RFG_e (-3,4 și -4,7 ml/min/1,73 m²) au fost raportate pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, canagliflozin 300 mg, comparativ cu grupul de control (-4,2 ml/min/1,73 m²). RFG_e medie la momentul inițial a fost 62,5, 64,7 și 63,5 ml/min/1,73 m² pentru canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg și, respectiv, grupul de control (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență renală la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat

Pacienții cu RFGe la inițierea tratamentului < 60 ml/min/1,73 m² au avut o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate hipovolemiei (de exemplu, amețeli posturale, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială) cu rate de incidență de 5,3, 5,1 și 3,1 evenimente la 100 pacient-ani de expunere pentru canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg și, respectiv, placebo (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Rata globală de incidență a creșterii valorilor potasiului seric a fost mai mare la pacienții cu insuficiență renală moderată, cu rate de incidență de 4,9, 6,1 și 5,4 evenimente la 100 pacient-ani de expunere pentru canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg și respectiv placebo. În general, creșterile au fost tranzitorii și nu au necesitat tratament specific.

În rândul pacienților cu insuficiență renală moderată, în cazul ambelor doze de canagliflozin au fost observate creșteri ale creatininei serice între 9,2 μmol/l și ale BUN de aproximativ 1,0 mmol/l.

Ratele de incidență pentru scăderile mai mari ale RFGe (> 30%) în orice moment în timpul tratamentului au fost de 7,3, 8,1 și 6,5 evenimente la 100 pacient-ani de expunere pentru canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg și, respectiv, placebo. La ultima valoare ulterioară momentului inițial, ratele de incidență ale acestor scăderi au fost de 3,3 pentru pacienții tratați cu canagliflozin 100 mg, 2,7 pentru cei tratați cu canagliflozin 300 mg și 3,7 evenimente la 100 pacient-ani de expunere pentru pacienții din grupul tratat cu placebo (vezi pct. 4.4).

Pacienții tratați cu canagliflozin indiferent de RFGe la momentul inițial au prezentat o scădere inițială a RFGe medie. Ulterior, RFGe s-a menținut sau a crescut treptat cu tratament continuu. RFGe medie a revenit la valoarea inițială după întreruperea tratamentului, sugerând că modificările hemodinamice pot juca un rol în aceste schimbări ale funcției renale.

Insuficiență renală la pacienții cu nefropatie diabetică în diabetul zaharat de tip 2.

În cadrul unui studiu pe termen lung privind efecte renale cu manifestări clinice la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică, incidența evenimentelor renale a fost frecventă la ambele grupuri, dar mai puțin frecventă la grupul tratat cu canagliflozin (5,71 evenimente per 100 pacient-ani) comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (7,91 evenimente per 100 pacient-ani). Evenimentele renale grave și severe au fost, de asemenea, mai puține la grupul tratat cu canagliflozin, decât la grupul la care s-a administrat placebo. Ratele de incidență ale evenimentelor renale au fost mai mici la grupul tratat cu canagliflozin, decât la grupul la care s-a administrat placebo, pentru toate cele 3 niveluri de valori ale RFGe; cea mai mare rată de incidență a evenimentelor renale a fost observată la nivelul RFGe cu valori între 30 și <45 ml/min/1,73 m² (9,47, respectiv 12,80 evenimente per 100 pacient-ani pentru grupul tratat cu canagliflozin, comparativ cu cel la care s-a administrat placebo).

În studiul pe termen lung privind efectele clinice nu au fost observate diferențe ale potasiului seric, nicio creștere a reacțiilor adverse de hipercalemie și nicio creștere absolută (> 6,5 mEq/l) sau relativă (> limită superioară a valorilor normale și creștere > 15% peste valoarea de referință) a potasiului seric la grupul tratat cu canagliflozin 100 mg, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo.

În general, nu au fost observate dezechilibre între grupurile de tratament privind fosfatemia, în total sau în oricare dintre nivelurile de valori ale RFGe (45 - < 60 sau 30 - < 45 ml/min/1,73 m² [*Cl_{Cr}* 45 - < 60 sau 30 - < 45 ml/min]).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Doze unice de până la 1600 mg de canagliflozin la subiecți sănătoși și canagliflozin 300 mg de două ori pe zi timp de 12 săptămâni la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost în general bine tolerate.

Terapie

În caz de supradozaj, se folosesc măsurile suportive obișnuite, de exemplu eliminarea materialului neabsorbit din tractul gastrointestinal, monitorizare clinică și instituirea măsurilor clinice dacă este cazul. În timpul unei ședințe de hemodializă cu durata de 4 ore a fost eliminată o cantitate neglijabilă de canagliflozin. Nu se preconizează ca canagliflozin să fie dializabil prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antidiabetice, agenți terapeutici hipoglicemianți cu excepția insulinelor. Codul ATC: A10BK02.

Mecanism de acțiune

Transportorul SGLT2 exprimat în tubulii renali proximali, este responsabil pentru aproape întreaga reabsorbție a glucozei filtrate din lumenul tubular. S-a demonstrat că pacienții cu diabet zaharat prezintă o reabsorbție crescută a glucozei renale care poate contribui în mod persistent la concentrații crescute de glucoză în sânge. Canagliflozin este un inhibitor activ de SGLT2 disponibil pe cale orală. Prin inhibarea SGLT2, canagliflozin reduce reabsorbția de glucoză filtrată și reduce pragul renal al glucozei (RT_G), și, astfel, crește UGE, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 scăzând concentrațiile plasmatice crescute ale glucozei prin acest mecanism independent de insulină. Creșterea UGE prin inhibarea SGLT2 înseamnă de asemenea o diureză osmotică, cu efect diuretic care conduce la o scădere a tensiunii arteriale sistolice; creșterea UGE are ca rezultat o pierdere de calorii și, prin urmare, o reducere a greutateii corporale, după cum a fost demonstrat în studiile la pacienți cu diabet zaharat de tip 2.

Acțiunea canagliflozin de creștere a UGE conducând la scăderea directă a glicemiei este independentă de insulină. În studiile clinice cu canagliflozin s-a observat îmbunătățirea evaluării modelului homeostatic pentru funcția celulelor beta (celulele beta HOMA) și îmbunătățirea secreției de insulină de către celulele beta ca răspuns la un test de provocare cu alimente mixte.

În studiile de fază 3, administrarea preprandială de canagliflozin 300 mg a asigurat o reducere mai mare a variațiilor glicemiei postprandiale decât s-a observat în cazul dozei de 100 mg. Acest efect la doza de 300 mg de canagliflozin se poate datora parțial inhibării locale a SGLT1 intestinal (un major transportator intestinal de glucoză) corelat cu concentrații tranzitorii ridicate de canagliflozin în lumenul intestinal înainte de absorbția medicamentului (canagliflozin este un inhibitor de transportor SGLT1 cu potență redusă). Studiile nu au aratat malabsorbție la glucoză în cazul administrării canagliflozin.

Canagliflozin crește livrarea de sodiu către tubul distal prin blocarea glucozei dependente de SGLT2 și a reabsorbției sodiului, crescând astfel feedback-ul tubuloglomerular, care este asociat cu o reducere a presiunii intraglomerulare și o scădere a hiperfiltrării în modelele preclinice ale diabetului și studiilor clinice.

Efecte farmacodinamice

După administrarea unor doze orale unice și multiple de canagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, au fost observate scăderi dependente de doză ale RT_G și creșteri ale UGE. De la o valoare de pornire a RT_G de aproximativ 13 mmol/l, supresia maximă a mediei RT_G la 24 de ore s-a observat cu

doza de 300 mg pe zi, până la aproximativ 4 mmol/l - 5 mmol/l la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în studiile de fază 1, sugerând un nivel scăzut de risc pentru hipoglicemia indusă de tratament. Reducerile RT_G au condus la creșterea UGE la subiecții cu diabet zaharat de tip 2 tratați fie cu 100 mg, fie cu 300 mg de canagliflozin variind între 77 g/zi - 119 g/zi în toate studiile de fază 1; UGE observată semnificativă a pierdere între 308 kcal /zi - 476 kcal /zi. Reducerile RT_G și creșterea UGE au fost susținute pe o perioadă de dozare de 26 de săptămâni la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. S-au înregistrat creșteri moderate (în general < 400 ml -500 ml) ale volumului urinar zilnic care s-au atenuat pe parcursul mai multor zile de administrare. Excreția urinară de acid uric a fost tranzitor crescută ca urmare a administrării canagliflozin (a crescut cu 19% față de valoarea inițială în ziua 1 și apoi s-a redus la 6% în ziua 2 și la 1% în ziua 13). Acest efect a fost însoțit de o reducere susținută a concentrației serice de acid uric de aproximativ 20%.

Într-un studiu cu doză unică la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, tratamentul cu 300 mg înainte de consumul unor alimente mixte a întârziat absorbția intestinală a glucozei și a redus glicemia postprandială printr-un mecanism atât renal, cât și non-renal.

Eficacitate și siguranță clinică

Îmbunătățirea controlului glicemic și scăderea morbidității și a mortalității de cauze cardiovasculare și renale, sunt parte integrantă din tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

Eficacitate asupra glicemiei și siguranță

Un număr total de 10501 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au participat la zece studii clinice controlate, dublu-orb, de eficacitate și siguranță, desfășurate pentru a evalua efectele Invokana asupra controlului glicemic. Distribuția rasială a fost de 72% populația albă, 16% populația asiatică, 5% populație de culoare și 8% alte grupuri. 17% dintre pacienți au fost hispanici. 58% dintre pacienți au fost de sex masculin. Pacienții au avut o vârstă medie generală de 59,5 ani (interval cuprins între 21 și 96 de ani), 3135 de pacienți având vârsta ≥ 65 de ani și 513 pacienți ≥ 75 de ani. 58% dintre pacienți au avut indice de masă corporală (IMC) ≥ 30 kg/m². În cadrul programului de dezvoltare clinică, au fost evaluați 1085 de pacienți care au avut o valoare inițială a RFG_e între 30 ml/min/1,73 m² și < 60 ml/min/1,73 m².

Studiile controlate cu placebo

Canagliflozin a fost studiat ca monoterapie, ca tratament combinat cu metformin, tratament combinat cu sulfoniluree, tratament combinat cu metformin și sulfoniluree, tratament combinat cu metformin și pioglitazonă, și ca tratament adjuvant la tratamentul cu insulină (tabelul 4). În general, canagliflozin a generat rezultate semnificative din punct de vedere clinic și statistic ($p < 0,001$) comparativ cu placebo în ceea ce privește controlul glicemic, inclusiv HbA_{1c}, procentul de pacienți care au obținut HbA_{1c} < 7%, modificarea față de valoarea inițială a glicemiei à jeun (GJ), și a glicemiei la două ore postprandial (PPG). În plus, s-au observat reduceri ale greutateii corporale și ale tensiunii arteriale sistolice, comparativ cu placebo.

În plus, canagliflozin a fost studiat ca terapie triplă în asociere cu metformin și sitagliptin și dozat cu o schemă de titrare, folosind o doză inițială de 100 mg și titrat la 300 mg încă din săptămâna 6 la pacienții care necesită control glicemic suplimentar și care au avut RFG_e corespunzătoare și au tolerat canagliflozin 100 mg (tabelul 4). Canagliflozin dozat cu o schemă de titrare a condus la rezultate semnificative din punct de vedere clinic și statistic ($p < 0,001$) comparativ cu placebo în ceea ce privește controlul glicemic, inclusiv HbA_{1c} și modificarea față de valoarea inițială a glicemiei à jeun (GJ), precum și o îmbunătățire semnificativă statistic ($p < 0,01$) a procentului de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%. În plus, au fost observate scăderi ale greutateii corporale și ale tensiunii arteriale sistolice comparativ cu placebo.

Tabelul 4: Rezultate privind eficacitatea din studiile clinice controlate cu placebo^a

Monoterapie (26 de săptămâni)			
	Canagliflozin		Placebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (media)	8,06	8,01	7,97
Modificarea față de valoarea inițială (media ajustată)	-0,77	-1,03	0,14
Diferență față de placebo (media ajustată) (Î 95%)	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (media) în kg	85,9	86,9	87,5
Modificarea % față de valoarea inițială (media ajustată)	-2,8	-3,9	-0,6
Diferență față de placebo (media ajustată) (Î 95%)	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	N/A ^c
Tratament combinat cu metformin (26 de săptămâni)			
	Canagliflozin + metformin		Placebo + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (media)	7,94	7,95	7,96
Modificarea față de valoarea inițială (media ajustată)	-0,79	-0,94	-0,17
Diferență față de placebo (media ajustată) (Î 95%)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (media) în kg	88,7	85,4	86,7
Modificarea % față de valoarea inițială (media ajustată)	-3,7	-4,2	-1,2
Diferență față de placebo (media ajustată) (Î 95%)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Tratament combinat cu metformin și sulfoniluree (26 de săptămâni)			
	Canagliflozin + metformin și sulfoniluree		Placebo + metformin și sulfoniluree (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (media)	8,13	8,13	8,12
Modificarea față de valoarea inițială (media ajustată)	-0,85	-1,06	-0,13
Diferență față de placebo (media ajustată) (Î 95%)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (media) în kg	93,5	93,5	90,8
Modificarea % față de valoarea inițială (media ajustată)	-2,1	-2,6	-0,7
Diferență față de placebo (media ajustată) (Î 95%)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c

Tratament adjuvant la tratamentul cu insulină^d (18 săptămâni)			
	Canagliflozin + insulină		Placebo + insulină (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (media)	8,33	8,27	8,20
Modificarea față de valoarea inițială (media ajustată)	-0,63	-0,72	0,01
Diferență față de placebo (media ajustată) (ÎI 95%)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (media) în kg	96,9	96,7	97,7
Modificarea % față de valoarea inițială (media ajustată)	-1,8	-2,3	0,1
Diferență față de placebo (media ajustată) (ÎI 97,5%)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c
Tratament triplu combinat cu metformin și sitagliptin^e (26 de săptămâni)			
	Canagliflozin + metformin și sitagliptin^g		Placebo + metformin și sitagliptin (N = 106)
	(N = 107)		
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (media)	8,53		8,38
Modificarea față de valoarea inițială (media ajustată)	-0,91		-0,01
Diferență față de placebo (media ajustată) (ÎI 95%)	-0,89 ^b (-1,19; -0,59)		
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	32 ^f		12
Glicemia în condiții de repaus alimentar (mg/dl)			
Valoarea inițială (media)	186		180
Modificarea față de valoarea inițială (media ajustată)	-30		-3
Diferență față de placebo (media ajustată) (ÎI 95%)	-27 ^b (-40; -14)		
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (media) în kg	93,8		89,9
Modificarea % față de valoarea inițială (media ajustată)	-3,4		-1,6
Diferență față de placebo (media ajustată) (ÎI 95%)	-1,8 ^b (-2,7; -0,9)		

^a Populația cu intenție de tratament utilizând ultima observație în studiu înainte de terapia de salvare glicemică.

^b p < 0,001 comparativ cu placebo.

^c Nu este cazul.

^d Canagliflozin ca terapie adjuvantă la terapia cu insulină (cu sau fără alte medicamente care scad glucoza).

^e Canagliflozin 100 mg titrat crescător la 300 mg

^f p < 0,01 comparativ cu placebo

^g 90,7% dintre subiecții din grupul tratat cu canagliflozin au fost titrați la 300 mg

Pe lângă studiile prezentate mai sus, rezultatele de eficacitate glicemică observate în cadrul unui sub-studiu cu durată de 18 săptămâni cu terapie dublă cu o sulfoniluree și într-un studiu cu durată de 26 de săptămâni cu terapie triplă cu metformin și pioglitazonă au fost în general comparabile cu cele observate în alte studii.

Studii controlate activ

Canagliflozin a fost evaluat în comparație cu glicemipiridă ca tratament combinat cu metformin și în comparație cu sitagliptin ca tratament combinat cu metformin și sulfoniluree (tabelul 5). Canagliflozin 100 mg ca tratament combinat cu metformin a condus la reduceri similare ale HbA_{1c} față de valoarea de la inițiere, iar doza de 300 mg a generat reduceri superioare ($p < 0,05$) ale HbA_{1c} în comparație cu glicemipirida, demonstrând astfel non-inferioritatea. Un procent mai mic de pacienți tratați cu canagliflozin 100 mg (5,6%) și canagliflozin 300 mg (4,9%) au înregistrat cel puțin un episod/eveniment de hipoglicemie pe parcursul celor 52 de săptămâni de tratament comparativ cu grupul tratat cu glicemipiridă (34,2%). Într-un studiu în care canagliflozin 300 mg a fost comparat cu sitagliptin 100 mg ca tratament combinat cu metformin și sulfoniluree, Invokana a demonstrat non-inferioritate ($p < 0,05$) și o reducere superioară ($p < 0,05$) a HbA_{1c} comparativ cu sitagliptin. Incidența episoadelor/evenimentelor de hipoglicemie cu canagliflozin 300 mg și sitagliptin 100 mg a fost de 40,7% și respectiv 43,2%. De asemenea, s-au observat îmbunătățiri semnificative ale greutății corporale și scăderi ale tensiunii arteriale sistolice în comparație atât cu glicemipirida, cât și cu sitagliptin.

Tabelul 5: Rezultate privind eficacitatea din studiile clinice controlate activ^a

Comparativ cu glicemipirida ca tratament combinat cu metformin (52 de săptămâni)			
	Canagliflozin + metformin		Glicemipiridă (titrată) + metformin (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (media)	7,78	7,79	7,83
Modificarea față de valoarea inițială (media ajustată)	-0,82	-0,93	-0,81
Diferență față de glicemipiridă (media ajustată) (ÎI 95%)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (media) în kg	86,8	86,6	86,6
Modificarea % față de valoarea inițială (media ajustată)	-4,2	-4,7	1,0
Diferență față de glicemipiridă (media ajustată) (ÎI 95%)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Comparativ cu sitagliptin ca tratament combinat cu metformin și sulfoniluree (52 de săptămâni)			
	Canagliflozin 300 mg + metformin și sulfoniluree (N = 377)		Sitagliptin 100 mg + metformin și sulfoniluree (N = 378)
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (media)	8,12		8,13
Modificarea față de valoarea inițială (media ajustată)	-1,03		-0,66
Diferență față de sitagliptin (media ajustată) (ÎI 95%)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	47,6		35,3
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (media) în kg	87,6		89,6
Modificarea % față de valoarea inițială (media ajustată)	-2,5		0,3
Diferență față de sitagliptin (media ajustată) (ÎI 95%)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/A ^c

- ^a Populația cu intenție de tratament utilizând ultima observație în studiu înainte de terapia de salvare glicemică.
^b $p < 0,05$.
^c Nu este cazul.
^d $p < 0,001$.

Canagliflozin ca tratament inițial combinat cu metformin

Canagliflozin a fost evaluat în asociere cu metformin ca tratament inițial combinat în cazul pacienților cu diabet de tip 2 care nu obțin controlul bolii cu regim alimentar și exerciții fizice. Canagliflozin 100 mg și canagliflozin 300 mg în asociere cu metformin XR a condus la o îmbunătățire mai mare, semnificativă statistic, a HbA_{1c} comparativ cu dozele aferente de canagliflozin (100 mg sau 300 mg) în monoterapie sau metformin XR în monoterapie (tabelul 6).

Tabelul 6: Rezultate dintr-un studiu clinic controlat activ, cu durata de 26 de săptămâni privind administrarea canagliflozin ca tratament combinat inițial cu metformin*

Parametrul de eficacitate	Metformin XR (N = 237)	Canagliflozin 100 mg (N = 237)	Canagliflozin 300 mg (N = 238)	Canagliflozin 100 mg + Metformin XR (N = 237)	Canagliflozin 300 mg + Metformin XR (N = 237)
HbA_{1c} (%)					
Valoarea inițială (media)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Modificarea față de valoarea inițială (media ajustată)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Diferența față de canagliflozin 100 mg (media ajustată) (Î 95%) [†]				-0,40 [‡] (-0,59, -0,21)	
Diferență față de canagliflozin 300 mg (media ajustată) (Î 95%) [†]					-0,36 [‡] (-0,56, -0,17)
Diferența față de metformin XR (media ajustată) (Î 95%) [†]		-0,06 [‡] (-0,26, 0,13)	-0,11 [‡] (-0,31, 0,08)	-0,46 [‡] (-0,66, -0,27)	-0,48 [‡] (-0,67, -0,28)
Procent de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	43	39	43	50 ^{§§}	57 ^{§§}
Greutatea corporală					
Valoarea inițială (media) în kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
Modificarea % față de valoarea inițială (media ajustată)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Diferență față de metformin XR (media ajustată) (Î 95%) [†]		-0,9 ^{§§} (-1,6, -0,2)	-1,8 [§] (-2,6, -1,1)	-1,4 [‡] (-2,1, -0,6)	-2,1 [‡] (-2,9, -1,4)

-
- * Populația cu intenție de tratament
 - † Media celor mai mici pătrate ajustată în funcție de co-variabile, inclusiv valoarea inițială și factorul de stratificare
 - ‡ Valoare ajustată $p = 0,001$
 - § Valoare ajustată $p < 0,01$
 - §§ Valoare ajustată $p < 0,05$

Grupe speciale de pacienți

În trei studii desfășurate la categorii speciale de pacienți (pacienți vârstnici, pacienți cu RFGe între 30 ml/min/1,73 m² și < 50 ml/min/1,73 m² și pacienți cu risc crescut de boli cardiovasculare), canagliflozin a fost adăugat la tratamentele antidiabetice stabile ale pacienților (regim alimentar, monoterapie sau tratament combinat).

Vârstnici

Un număr total de 714 pacienți cu vârsta ≥ 55 de ani și ≤ 80 de ani (227 pacienți cu vârsta între 65 de ani și < 75 de ani și 46 de pacienți cu vârsta între 75 de ani și ≤ 80 de ani) care au avut un control glicemic inadecvat prin tratamentul antidiabetic la momentul respectiv (medicamente care scad glicemia și/sau regim alimentar și exerciții fizice) au participat la un studiu dublu-orb, controlat placebo pe o perioadă de 26 de săptămâni. S-au observat modificări statistice semnificative ($p < 0,001$) față de valoarea inițială a HbA_{1c} comparativ cu placebo de -0,57% și, respectiv, -0,70% pentru doza de 100 mg și, respectiv, 300 mg. (vezi pct. 4,2 și 4,8).

Pacienți cu RFGe între 45 ml/min/1,73 m² și < 60 ml/min/1,73 m²

Într-o analiză cumulată a pacienților (N = 721), cu o valoare inițială a RFGe între 45 ml/min/1,73 m² și < 60 ml/min/1,73 m², canagliflozin a avut ca rezultat reduceri semnificative ($p < 0,001$) ale HbA_{1c} comparativ cu placebo, de -0,47% pentru canagliflozin 100 mg și de -0,52% pentru canagliflozin 300 mg. Pacienții cu o valoare inițială a RFGe între 45 ml/min/1,73 m² și < 60 ml/min/1,73 m² tratați cu canagliflozin 100 mg și 300 mg au prezentat îmbunătățiri medii ale modificării procentuale a greutateii corporale comparativ cu placebo de -1,8% și, respectiv, -2,0%.

Majoritatea pacienților cu o valoare inițială a RFGe între 45 ml/min/1,73 m² și < 60 ml/min/1,73 m² au urmat un tratament cu insulină și/sau sulfoniluree (85% [614/721]). În concordanță cu creșterea anticipată a hipoglicemiei atunci când se adaugă la insulină și/sau sulfoniluree un medicament care nu este asociat cu hipoglicemia, s-a observat o creștere a episoadelor/evenimentelor de hipoglicemie atunci când canagliflozin a fost adăugat la insulină și/sau sulfoniluree (vezi pct. 4.8).

Glicemia în condiții de repaus alimentar

În patru studii controlate placebo, tratamentul cu canagliflozin ca monoterapie sau tratament adjuvant la unul sau două medicamente care scad concentrația plasmatică de glucoză a avut ca rezultat modificări medii ale glicemiei în condiții de repaus alimentar față de valoarea inițială comparativ cu placebo între -1,2 mmol/l și -1,9 mmol/l pentru canagliflozin 100 mg și respectiv între -1,9 mmol/l și -2,4 mmol/l pentru canagliflozin 300 mg. Aceste reduceri au fost susținute pe perioada tratamentului și aproape maxime după prima zi de tratament.

Glicemia postprandială

Utilizând un test de provocare cu alimente mixte, canagliflozin ca monoterapie sau ca tratament adjuvant la unul sau două medicamente orale care scad concentrația plasmatică de glucoză a redus glicemia postprandială (GPP) față de nivelul inițial și comparativ cu placebo între -1,5 mmol/l și -2,7 mmol/l pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, între -2,1 mmol/l și -3,5 mmol/l pentru Invokana 300 mg, datorită reducerilor glicemiei preprandiale și reducerii variațiilor glicemiei postprandiale.

Greutatea corporală

Canagliflozin 100 mg și 300 mg ca monoterapie și ca tratament combinat cu una sau doua molecule au avut ca rezultat reduceri procentuale ale greutății, semnificativ statistic la 26 de săptămâni comparativ cu placebo. În două studii controlate activ, cu durata de 52 de săptămâni care au evaluat canagliflozin în comparație cu glimepirida și sitagliptin, reducerile medii procentuale ale greutății corporale, susținute și semnificativ statistic, au fost pentru tratamentul combinat cu metformin de -4,2% și, respectiv, -4,7% pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg, comparativ cu tratamentul combinat cu glimepiridă și metformin (1,0%) și de -2,5% pentru canagliflozin 300 mg combinat cu metformin și sulfoniluree comparativ cu sitagliptin combinat cu metformin și sulfoniluree (0,3%).

La un subgrup de pacienți (N = 208) din studiul controlat activ cu tratament combinat cu metformin la care s-au efectuat investigații de tip densitometrie prin absorbtometrie duală cu raze X (DXA) și tomografie computerizată abdominală (CT) pentru a evalua compoziția corporală s-a demonstrat că aproximativ două treimi din pierderea în greutate obținută cu canagliflozin s-a datorat pierderii masei adipoase inclusiv pierderilor similare de țesut adipos subcutanat visceral și abdominal. Două sute unsprezece (211) pacienți din studiul clinic desfășurat la pacienți vârstnici au participat la substudiul pentru evaluarea compoziției corporale folosind analiza DXA a compoziției corporale. Acesta a demonstrat că aproximativ două treimi din pierderea în greutate asociată cu canagliflozin s-a datorat pierderii de masă adipoasă comparativ cu placebo. Nu au existat modificări semnificative ale densității osoase în regiunea trabeculară și corticală.

Tensiune arterială

În cadrul studiilor controlate cu placebo, tratamentul cu canagliflozin 100 mg și 300 mg a avut ca rezultat reduceri medii ale tensiunii arteriale sistolice de -3,9 mmHg și respectiv -5,3 mmHg, comparativ cu placebo (-0,1 mmHg) și un efect mai mic asupra tensiunii arteriale diastolice cu o modificare medie de -2,1 mmHg și -2,5 mmHg pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv 300 mg, comparativ cu placebo (-0,3 mmHg). Nu a existat nicio modificare notabilă a ritmului cardiac.

Pacienți cu valoare inițială a HbA_{1c} > 10% și ≤ 12%

Un substudiu la pacienți cu o valoare inițială a HbA_{1c} > 10% și ≤ 12% la care s-a administrat canagliflozin ca monoterapie a avut ca rezultat reduceri de -2,13% și -2,56% față de valoarea inițială a HbA_{1c} (neajustat cu placebo) pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg.

Efecte cardiovasculare în programul CANVAS

Efectul canagliflozin asupra evenimentelor cardiovasculare la adulți cu diabet zaharat de tip 2 diagnosticați cu boală cardiovasculară (BCV) sau cu risc de BCV (doi sau mai mulți factori de risc cardiovascular) a fost evaluat în Programul CANVAS (analiza integrată a studiilor CANVAS și CANVAS-R). Acestea au fost studii multicentrice, internaționale, randomizate, de tip dublu-orb, pe grupuri paralele, cu criterii de includere și excludere și populații de pacienți similare. Programul CANVAS a comparat riscul de a prezenta un eveniment advers cardiovascular major (EACM) definit ca o combinație de deces cardiovascular, infarct miocardic non-letal și accident vascular cerebral non-letal, între canagliflozin și placebo, pe fondul tratamentelor standard de îngrijire pentru diabet și boală cardiovasculară aterosclerotică.

În studiul CANVAS, subiecții au fost alocați aleatoriu în raport de 1:1:1 în vederea administrării canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg sau placebo administrat conform unei scheme similare. În studiul CANVAS-R, subiecții au fost alocați în mod aleatoriu în raport de 1:1 să li se administreze canagliflozin 100 mg sau placebo administrat conform unei scheme similare, iar după săptămâna 13 a fost permisă titrarea dozei la 300 mg (în funcție de tolerabilitate și de nevoile glicemice). Terapiile concomitente antidiabetice și aterosclerotice au putut fi ajustate în funcție de standardul de îngrijire pentru aceste boli.

În total au fost tratați 10134 de pacienți (4327 în studiul CANVAS și 5807 în studiul CANVAS-R; în total au fost randomizați 4344 pacienți să li se administreze placebo și 5790 să li se administreze canagliflozin), cu o durată medie de expunere de 149 de săptămâni (223 de săptămâni în studiul CANVAS și 94 de săptămâni în studiul CANVAS-R). Statusul vital a fost obținut pentru 99,6% dintre subiecții din toate studiile. Vârsta medie a fost de 63 de ani și 64% au fost pacienți de sex masculin. 66% dintre subiecți au avut antecedente de diagnostic cu boală cardiovasculară, 56% având antecedente de boală coronariană, 19% de boală cerebrovasculară și 21% de boală vasculară periferică; 14% au avut antecedente de insuficiență cardiacă.

HbA_{1c} medie la momentul inițial a fost de 8,2%, iar durata medie a diabetului a fost de 13,5 ani.

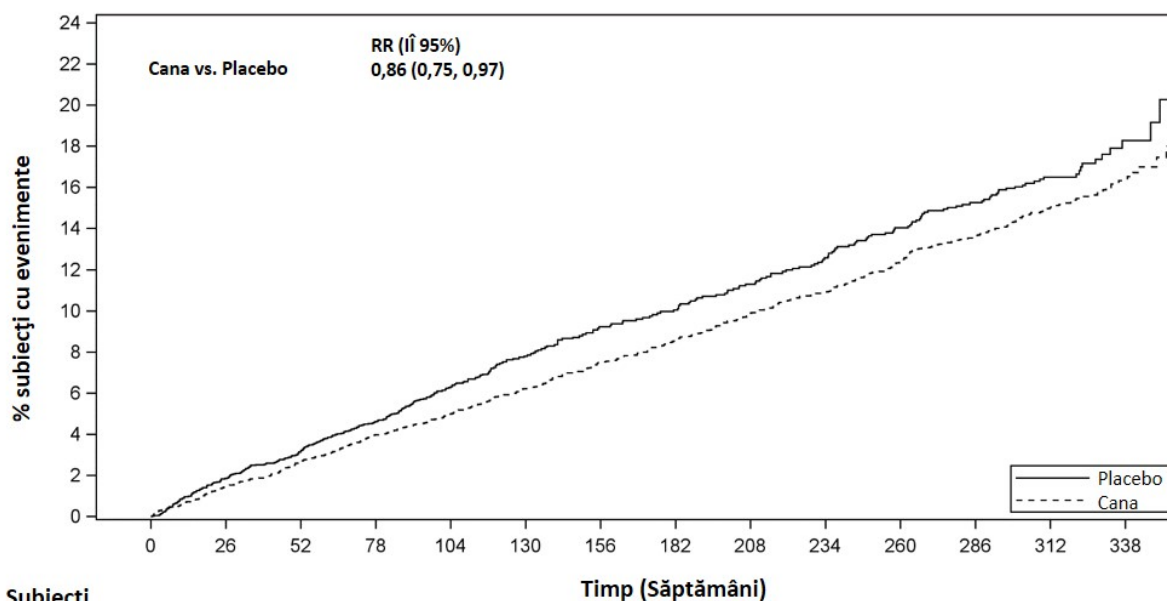
Funcția renală la momentul inițial a fost normală sau ușor afectată la 80% dintre pacienți și moderat afectată la 20% dintre pacienți (RFG_e medie 77 ml/min/1,73 m²). La momentul inițial, pacienții au fost tratați cu unul sau mai multe medicamente antidiabetice, inclusiv metformin (77%), insulină (50%) și sulfoniluree (43%).

Criteriul final principal de evaluare în Programul CANVAS a fost timpul până la prima apariție a unui EACM. Criteriile finale secundare de evaluare din cadrul unei testări a ipotezei condiționale secvențiale au fost mortalitatea din orice cauză și mortalitatea cardiovasculară.

Pacienții din grupurile cumulate tratate cu canagliflozin (analiza cumulată a pacienților tratați cu canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg și canagliflozin titrat de la 100 mg la 300 mg) au avut o rată mai mică de EACM comparativ cu placebo: 2,69 comparativ cu 3,15 pacienți la 100 pacient-ani (RR în analiza cumulată: 0,86; ÎI 95% (0,75, 0,97).

Pe baza curbei Kaplan-Meier pentru prima apariție a EACM, ilustrată mai jos, scăderea numărului de EACM în grupul tratat cu canagliflozin a fost observată încă din săptămâna 26 și s-a menținut pe tot restul studiului (vezi figura 1).

Figura 1: Timpul până la apariția primului EACM

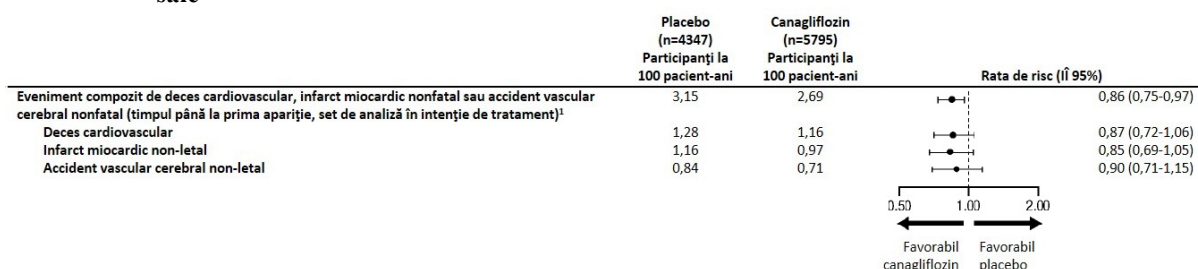


Subiecți	Timp (Săptămâni)													
Placebo	4347	4239	4153	4061	2942	1626	1240	1217	1187	1156	1120	1095	789	216
Cana	5795	5672	5566	5447	4343	2984	2555	2513	2460	2419	2363	2311	1661	448

2011 pacienți au avut RFG_e de la 30 până la < 60 ml/min/1,73 m². EACM observate în acest subgrup au corespuns cu observațiile globale.

Fiecare componentă a EACM a contribuit pozitiv la compozitul global, conform figurii 2. Rezultatele pentru dozele de canagliflozin 100 mg și 300 mg au corespuns cu rezultatele grupurilor cu doze combinate.

Figura 2: Efectul tratamentului pentru principalul criteriu final de evaluare compus și componentele sale



¹ Valoarea P pentru superioritate (bilaterală) = 0,0158.

Mortalitate din toate cauzele în programul CANVAS

În grupul tratat în combinație cu canagliflozin, RR de mortalitate din toate cauzele comparativ cu placebo a fost de 0,87; Î 95% (0,74, 1,01).

Insuficiență cardiacă care necesită spitalizare în programul CANVAS

Canagliflozin a redus riscul de insuficiență cardiacă care necesită spitalizare comparativ cu placebo (RR: 0,67; Î 95% (0,52, 0,87)).

Criterii finale de evaluare renale în programul CANVAS

Pentru timpul până la primul eveniment adjudecat de nefropatie (dublarea creatininei serice, necesitatea terapiei de substituție renală și decesul din cauze renale) a fost de 0,53 (Î 95%: 0,33, 0,84) pentru canagliflozin (0,15 evenimente la 100 pacient-ani) comparativ cu placebo (0,28 evenimente la 100 pacient-ani). În plus, canagliflozin a redus progresia albuminuriei cu 25,8% comparativ cu 29,2% în cazul tratamentului cu placebo (RR: 0,73; Î 95%: 0,67, 0,79), la pacienții cu normoalbuminurie sau microalbuminurie la momentul inițial.

Efecte renale în studiul CREDENCE

Efectul canagliflozin 100 mg în ceea ce privește evenimentele renale la adulții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică (ND) cu o rată de filtrare glomerulară estimată (RFGe) între 30 și < 90 ml/min/1,73 m² și albuminurie (> 300 - 5000 mg/g de creatinină) a fost evaluat în cadrul Studiului de evaluare clinică a Canagliflozin și evenimentelor renale în diabetul cu nefropatie confirmată (CREDENCE). Acesta a fost un studiu multicentru, internațional, randomizat, dublu-orb, bazat pe evenimente, controlat cu placebo și grup paralel. Studiul CREDENCE a comparat riscul ND, definit ca o combinație între boala renală în ultimul stadiu, dublarea creatininei serice și deces din cauze renale sau cardiovasculare, între canagliflozin 100 mg și placebo, în contextul tratamentelor de îngrijire pentru ND, inclusiv administrare de inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei (ARB). Doza de canagliflozin 300 mg nu a fost investigată în acest studiu.

În studiul CREDENCE, subiecții au fost repartizați aleatoriu 1:1 la administrarea de canagliflozin 100 mg sau placebo, stratificați prin screeningul RFGe 30 - <45, 45 - <60, 60 - <90 ml/min/1,73 m². Tratamentul cu canagliflozin 100 mg a fost continuat la pacienți până la începerea dializei sau în cazul unui transplant renal.

Au fost tratați în total 4397 de subiecți, cu o expunere medie de 115 săptămâni. Vârsta medie a subiecților a fost de 63 de ani, iar 66% erau de sex masculin.

HbA_{1c} medie la momentul inițial a fost de 8,3%, iar raportul urinar mediu albumină/creatinină la momentul inițial a fost de 927 mg/g. Medicamentele antihiperglicemice utilizate cel mai frecvent la momentul inițial au fost insulina (65,5%), biguanidele (57,8%) și sulfonilureele (28,8%). Aproape toți subiecții (99,9%) erau tratați cu IECA sau ARB la momentul randomizării. Aproximativ 92% dintre subiecți se aflau în tratament cardiovascular (fără a include IECA/ARB) la momentul inițial, aproximativ 60% utilizând un medicament antitrombotic (inclusiv acid acetilsalicilic), iar 69% utilizau statine.

RFGe medie la momentul inițial a fost de 56,2 ml/min/1,73 m², iar aproximativ 60% din populație avea o RFGe medie la momentul inițial de < 60 ml/min/1,73 m². Procentul subiecților cu afecțiuni CV anterioare a fost de 50,4%; 14,8% aveau istoric de insuficiență cardiacă.

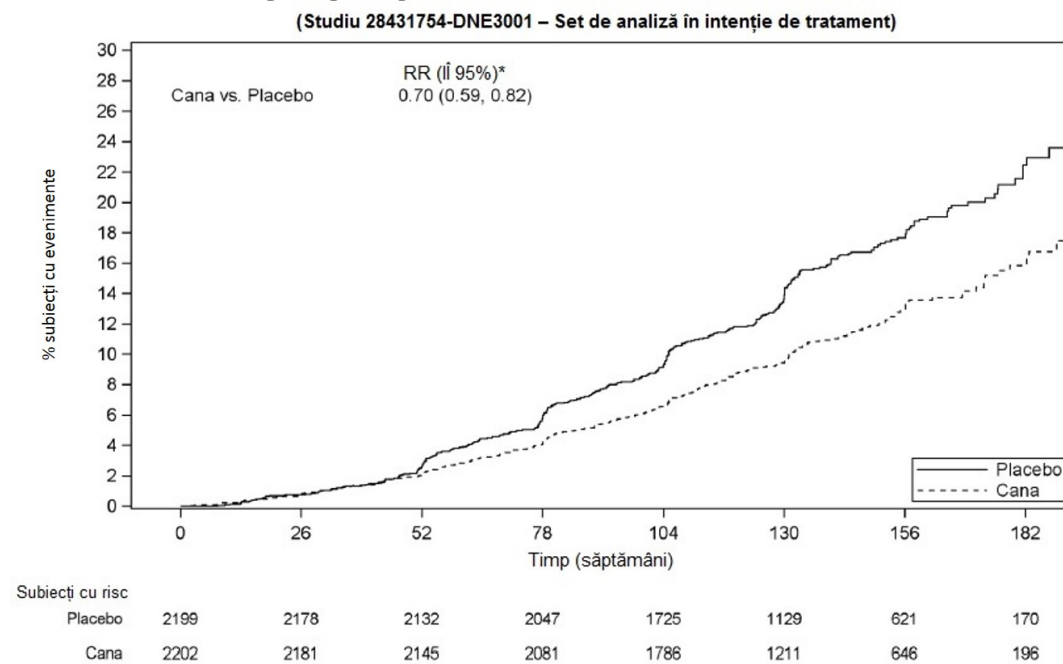
Criteriul principal final de evaluare compus în studiul CREDENCE a fost timpul până la prima apariție a BRST (definită ca RFGe < 15 ml/min/1,73 m², începerea dializei cronice sau transplant renal), dublarea creatininei serice sau decesul din cauze renale sau CV.

Canagliflozin 100 mg a redus semnificativ riscul de primă apariție a manifestărilor vizate în criteriul principal final de evaluare compus - BRST, dublare a creatininei serice și deces din cauze renale sau CV [p<0,0001; RR: 0,70; 95% ÎI: 0,57, 0,84] (vezi fig. 4). Efectul tratamentului a fost similar la toate subgroupurile, inclusiv toate cele trei niveluri de valori ale RFGe și subiecții cu sau fără istoric de afecțiuni CV.

Conform graficului Kaplan-Meier al timpului până la prima apariție a a manifestărilor vizate în cadrul criteriului principal final de evaluare compus indicat mai jos, efectul tratamentului a fost evident cu începere din săptămâna 52 la canagliflozin 100 mg și s-a menținut până la sfârșitul studiului (vezi fig. 3).

Canagliflozin 100 mg a redus semnificativ riscul de apariție a manifestărilor cardiovasculare cuprinse în criteriile finale de evaluare secundare, conform fig. 4.

Figura 3: CREDENCE: Timpul până la prima apariție a manifestărilor vizate în cadrul criteriului principal compozit principal



* 95% IIR (Interval de încredere repetat) pentru criteriul principal final de evaluare cu rată de eroare a familiei de tip I controlată la un nivel de semnificație bilateral de 0,05.

Figura 4: Efectul tratamentului pentru criteriul principal final de evaluare compus și componentele sale precum și criteriile secundare finale de evaluare

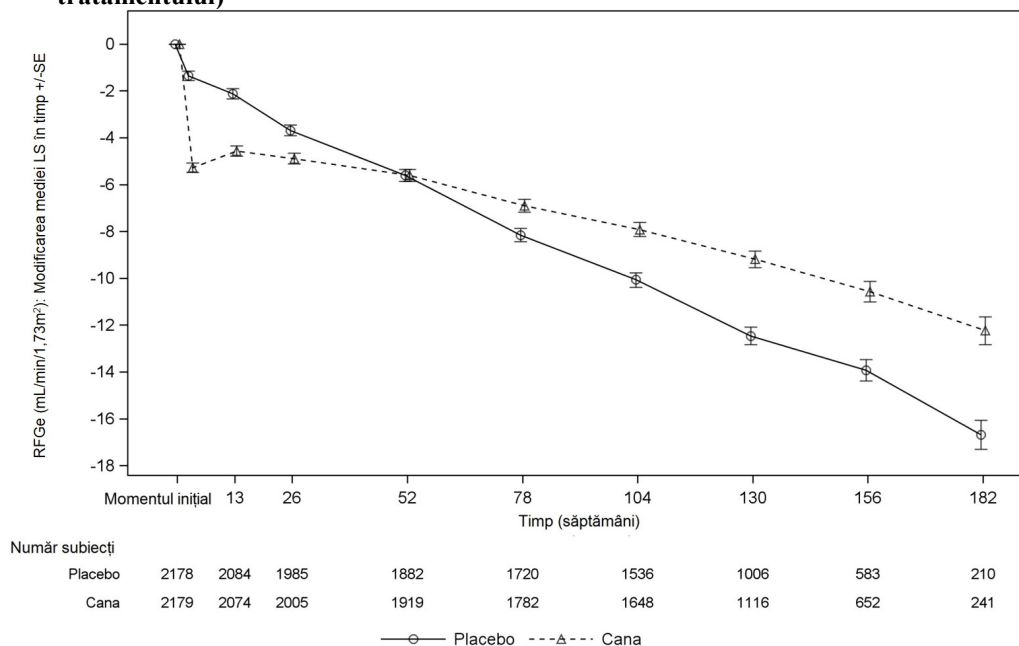
Criteriu final de evaluare	Placebo		Canagliflozin		Indice de hazard (95% II)	Valoare P
	n/N (%)	Rată evenimente per 100 pacient-ani	n/N (%)	Rată evenimente per 100 pacient-ani		
Criteriu primar final de evaluare compus	340/2199 (15,5)	6,12	245/2202 (11,1)	4,32	0,70 (0,57, 0,84)	<0,0001
BRST	165/2199 (7,5)	2,94	116/2202 (5,3)	2,04	0,68 (0,54, 0,86)	0,0015
Dublarea creatininei serice	188/2199 (8,5)	3,38	118/2202 (5,4)	2,07	0,60 (0,48, 0,76)	<0,0001
Deces din cauze renale	5/2199 (0,2)	0,09	2/2202 (0,1)	0,03	–	–
Deces din cauze CV [†]	140/2199 (6,4)	2,44	110/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61, 1,00)	NS
Eveniment compus de deces CV/HHF	253/2199 (11,5)	4,54	179/2202 (8,1)	3,15	0,69 (0,57, 0,83)	0,0001
Deces CV, IM non-letal și AVC non-letal	269/2199 (12,2)	4,87	217/2202 (9,9)	3,87	0,80 (0,67, 0,95)	0,0121
SIC	141/2199 (6,4)	2,53	89/2202 (4,0)	1,57	0,61 (0,47, 0,80)	0,0003
Eveniment compus de dublare a creatininei serice, BRST și deces din cauze renale	224/2199 (10,2)	4,04	153/2202 (6,9)	2,70	0,66 (0,53, 0,81)	<0,0001
Deces din cauze CV [†]	140/2199 (6,4)	2,44	110/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61, 1,00)	NS
Mortalitate din orice cauză	201/2199 (9,1)	3,50	168/2202 (7,6)	2,90	0,83 (0,68, 1,02)	NS
Eveniment compus de deces CV, IM non-letal, AVC non-letal, SIC și spitalizare pentru angină instabilă	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
 Favorizează canagliflozin Favorizează Placebo

II, interval de încredere; BRST, boală renală în ultimul stadiu; CV, cardiovascular; NS, nesemnificativ; HHF, spitalizare pentru insuficiență cardiacă; IM, infarct miocardic.
[†]95% ICR (interval de încredere repetat) pentru criteriul primar final de evaluare cu rată de eroare a familiei de tip I controlată la un nivel de semnificație bilateral de 0,05
 Testarea criteriilor finale de evaluare de eficacitate primare și secundare a avut loc folosind un nivel alpha bilateral de 0,022, respectiv 0,038.
[†]Decesul din cauze CV este prezentat ca o componentă a criteriului final de evaluare compus primar și secundar supusă unei testări formale a ipotezei.

Conform fig. 5, RFGe la pacienții la care s-a administrat placebo a demonstrat o scădere liniară progresivă în timp; prin contrast, grupul tratat cu canagliflozin a prezentat o scădere acută în săptămâna 3, urmată de o scădere atenuată în timp; după săptămâna 52, scăderea mediei LS în RFGe a fost mai mică la grupul tratat cu canagliflozin decât la grupul la care s-a administrat placebo, iar efectul tratamentului s-a menținut până la sfârșitul acestuia.

Figura 5: Modificarea mediei LS în timp, de la RFGe la momentul inițial (analiză în cursul tratamentului)



În CREDESCENCE, rata de incidență pentru evenimentele adverse renale a fost mai mică la grupul tratat cu canagliflozin 100 mg decât la grupul la care s-a administrat placebo (5,71 per 100 pacient-an în grupul tratat cu canagliflozin 100 mg și 7,91 per 100 pacient-an în grupul cu administrare de placebo).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu canagliflozin la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica canagliflozin este în principal similară la subiecții sănătoși și la pacienții cu diabet zaharat tip 2. După administrarea orală a unei doze unice de 100 mg și 300 mg la subiecți sănătoși, canagliflozin a fost absorbit rapid, concentrațiile plasmatiche maxime (T_{max} mediană) atingându-se în decurs de 1 - 2 ore după administrarea dozei. C_{max} și ASC plasmatic al canagliflozin au crescut proporțional cu doza de la 50 mg la 300 mg. Timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) (exprimat ca medie \pm deviația standard) a fost de $10,6 \pm 2,13$ ore și de $13,1 \pm 3,28$ ore pentru doza de 100 mg și respectiv doza de 300 mg. Starea de echilibru s-a atins după 4 - 5 zile de administrare o dată pe zi a unei doze de canagliflozin între 100 mg și 300 mg. Canagliflozin nu prezintă o farmacocinetică dependentă de timp, iar acumularea plasmatică a fost de până la 36% în urma unor doze multiple de 100 mg și 300 mg.

Absorbție

Biodisponibilitatea orală absolută medie a canagliflozin este de aproximativ 65%. Administrarea canagliflozin concomitent cu alimente cu conținut crescut de grăsimi nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii canagliflozin; prin urmare, Invokana se poate administra cu sau fără alimente. Cu toate acestea, ținând cont de potențialul de reducere a variațiilor glicemiei postprandiale din cauza întârzierii absorbției intestinale a glucozei, se recomandă ca Invokana să se administreze înainte de prima masă a zilei (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Distribuție

Volumul mediu de distribuție a canagliflozin în stare de echilibru în urma unei perfuzii intravenoase unice la subiecți sănătoși a fost de 83,5 litri, sugerând o distribuție extensivă în țesuturi. Canagliflozin se leagă în proporție semnificativă de proteinele plasmatiche (99%), în principal de albumină. Legarea de proteine este independentă de concentrațiile plasmatiche ale canagliflozin. Legarea de proteinele plasmatiche nu este modificată semnificativ la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Metabolizare

O-glucuronoconjugarea este principala cale de eliminare metabolică a canagliflozin, care este în principal glucuronidat de UGT1A9 și UGT2B4 la doi metaboliți O-glucuronid inactivi. La om, metabolizarea canagliflozin mediata de CYP3A4 (oxidativă) este minimă (aproximativ 7%).

În studiile *in vitro*, canagliflozin nu a avut efect inhibitor asupra citocromului P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, sau CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, și nici efect inductor asupra CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 la concentrații mai mari decât cele terapeutice. Nu s-a observat niciun efect clinic relevant asupra CYP3A4 *in vivo* (vezi pct. 4.5).

Eliminare

După administrarea unei doze orale unice de canagliflozin [^{14}C] la subiecți sănătoși, un procent de 41,5%, 7,0% și 3,2% din doza radioactivă administrată a fost recuperat în materiile fecale sub formă de canagliflozin, un metabolit hidroxilat și respectiv un metabolit O-glucuronoconjugat. Circuitul enterohepatic al canagliflozin a fost neglijabil.

Aproximativ 33% din doza radioactivă administrată a fost excretată în urină, în principal ca metaboliți ai *O*-glucuronidării (30,5%). Mai puțin de 1% din doză a fost excretată nemodificată în urină sub formă de canagliflozin. Clearance-ul renal al dozelor de canagliflozin de 100 mg și 300 mg a variat între 1,30 ml/min și 1,55 ml/min.

Canagliflozin este o substanță cu clearance scăzut, cu un clearance sistemic mediu de aproximativ 192 ml/min la subiecții sănătoși, în urma administrării intravenoase.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Un studiu deschis cu doză unică a evaluat farmacocinetica canagliflozin 200 mg la subiecți cu diverse grade de insuficiență renală (clasificate folosind ClCr pe baza ecuației Cockcroft-Gault) în comparație cu subiecți sănătoși. Studiul a inclus 8 subiecți cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei ≥ 80 ml/min), 8 subiecți cu insuficiență renală ușoară (ClCr între 50 ml/min și < 80 ml/min), 8 subiecți cu insuficiență renală moderată (ClCr între 30 ml/min și < 50 ml/min) și 8 subiecți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), precum și 8 subiecți cu BRST, tratați prin hemodializă.

C_{max} a canagliflozin a crescut moderat cu 13%, 29%, și 29% la subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și respectiv severă, dar nu și la subiecții hemodializați. Comparativ cu subiecții sănătoși, ASC plasmatic al canagliflozin a crescut cu aproximativ 17%, 63%, și 50% la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și respectiv severă, dar a fost similară la subiecții cu BRST și la subiecții sănătoși.

Canagliflozin a fost îndepărtat prin hemodializă în proporție neglijabilă.

Insuficiență hepatică

Comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, raportul mediei geometrice pentru C_{max} și ASC_{∞} ale canagliflozin au fost de 107% și respectiv 110% la subiecții cu scor Child-Pugh clasa A (insuficiență hepatică ușoară) și 96% și respectiv 111%, la subiecții insuficiență hepatică (moderată) cu scor Child Pugh clasa B după administrarea unei doze unice de 300 mg de canagliflozin.

Aceste diferențe nu sunt considerate a fi semnificative clinic. Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică Child Pugh clasa C (severă).

Vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani)

Vârsta nu a avut niciun efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii canagliflozin pe baza unei analize farmacocinetice populaționale (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

Copii și adolescenți

Un studiu clinic la copii de fază 1 a examinat farmacocinetica și farmacodinamica canagliflozin administrat la copii și adolescenți cu vârsta ≥ 10 și < 18 ani cu diabet zaharat de tip 2. Răspunsurile farmacocinetice și farmacodinamice observate au fost consistente cu cele constatate la pacienții adulți.

Alte grupe speciale de pacienți

Farmacogenetică

Atât UGT1A9, cât și UGT2B4 sunt supuse polimorfismului genetic. Într-o analiză cumulată a datelor clinice, creșteri ale ASC pentru canagliflozin (26% și 18%) au fost observate la subiecții cu alelele UGT1A9*3 și, respectiv, UGT2B4*2. Nu se așteaptă ca aceste creșteri ale expunerii la canagliflozin să fie relevante clinic. Efectul caracterului homozigot ($< 0,1\%$) este probabil mai marcat, însă nu a fost investigat.

Sexul, rasa/etnia sau indicele de masă corporală nu au avut niciun efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii canagliflozin pe baza unei analize farmacocinetice populaționale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea.

Canagliflozin nu a arătat efect asupra funcției de reproducere și dezvoltarea embrionară timpurie la expuneri la șobolan de până la de 19 ori mai mari decât expunerea la om, la doza maximă recomandată la om (DMRO).

Într-un studiu privind dezvoltarea embrio-fetală efectuat la șobolani, osificarea tardivă a metatarsienelor a fost observată pentru expuneri sistemice de 73 de ori și de 19 ori mai mari decât expunerea clinică asociată dozelor de 100 mg și de 300 mg. Nu se cunoaște dacă osificarea tardivă poate fi atribuită efectelor canagliflozin asupra homeostaziei calciului observate la șobolani adulți. Osificarea tardivă a fost observată de asemenea la asocierea canagliflozin cu metformin care a fost mai evidentă comparativ cu administrarea de metformin în monoterapie la expunerea canagliflozin de 43 de ori și de 12 ori mai mare decât expunerea clinică la doza de 100 mg și 300 mg.

În cadrul unui studiu de evaluare a dezvoltării pre- și postnatale, canagliflozin administrat la femele de șobolani din ziua a-6-a de gestație până în ziua 20 de alăptare a condus la scăderea greutatei corporale a puilor de sex masculin și feminin, la doze toxice pentru mamă > 30 mg/kg/zi (expuneri ≥ 5,9 ori față de expunerea umană la canagliflozin la doza maximă recomandată la om [DMRO]). Toxicitatea maternă s-a limitat la scăderea greutatei corporale.

Un studiu la șobolani tineri cărora li s-a administrat canagliflozin din ziua 1 până în ziua 90 post-natal nu a demonstrat sensibilitate crescută față de efectele observate la șobolani adulți. Cu toate acestea, dilatația pelvisului renal a fost observată cu un „No Observed Effect Level (Nivel fără efect observat)” (NOEL) la expuneri de 2,4 ori și 0,6 ori expunerile clinice la doza de 100 mg și respectiv 300 mg și nu a revenit complet în perioada de recuperare de aproximativ o lună. Modificările renale persistente la șobolani tineri pot fi cel mai probabil atribuite capacității reduse a rinichiului în dezvoltare al șobolanului tânăr de a gestiona volumul crescut de urină determinat de canagliflozin, din moment ce maturizarea funcțională a rinichiului de șobolan continuă până la vârsta de 6 săptămâni.

Într-un studiu cu durata de 2 ani la doze de 10, 30 și 100 mg/kg, canagliflozin nu a crescut incidența tumorilor la șoareci masculi și femele. Cea mai mare doză de 100 mg/kg a reprezentat de până la 14 ori doza clinică de 300 mg, pe baza expunerii ASC. Canagliflozin a crescut incidența tumorilor testiculare cu celule Leydig la șobolani masculi la toate dozele testate (10, 30 și 100 mg/kg); cea mai mică doză de 10 mg/kg reprezintă aproximativ 1,5 ori doza clinică de 300 mg, pe baza expunerii ASC. Dozele mai mari de canagliflozin (100 mg/kg) administrate la șobolani masculi și femele au crescut incidența feocromocitomului și a tumorilor renale tubulare. Pe baza expunerii ASC, nivelul la care NOEL de 30 mg/kg/zi pentru feocromocitom și tumori renale tubulare este de aproximativ 4,5 ori expunerea la doza clinică zilnică de 300 mg. Pe baza studiilor mecaniciste preclinice și clinice, tumorile celulelor Leydig, tumorile renale tubulare și feocromocitomul sunt considerate a fi specifice șobolanilor. Tumorile renale tubulare și feocromocitomul induse de canagliflozin la șobolani sunt aparent cauzate de malabsorbția carbohidraților ca o consecință a activității canagliflozin de inhibare a SGLT1 intestinal la șobolani, studiile clinice mecaniciste nu au demonstrat la om un sindrom de malabsorbție de carbohidrați la doze de canagliflozin de până la 2 ori doza clinică maximă recomandată. Tumorile celulelor Leydig sunt asociate cu o creștere a hormonului luteinizant (LH), care este un mecanism cunoscut de formare a tumorilor celulelor Leydig la șobolani. Într-un studiu clinic cu durata de 12 săptămâni, LH nestimulat nu a crescut la pacienții de sex masculin tratați cu canagliflozin.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză
Celuloză microcristalină
Hidroxipropilceluloză
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Invokana 100 mg comprimate filmate

Poli(vinil alcool)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3350
Talc
Oxid galben de fier (E172)

Invokana 300 mg comprimate filmate

Poli(vinil alcool)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3350
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din clorură de polivinil/aluminiu (PVC/Al) perforat pentru eliberarea unei unități dozate.
Cutii cu 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 și 100 x 1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Toate produsele medicinale neutilizate sau deșeurile de produse medicinale trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Invokana 100 mg comprimate filmate

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

Invokana 300 mg comprimate filmate

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 noiembrie 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 iulie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Invokana 100 mg comprimate filmate
Invokana 300 mg comprimate filmate
canagliflozin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține canagliflozin hemihidrat, echivalent cu canagliflozin 100 mg.
Fiecare comprimat conține canagliflozin hemihidrat, echivalent cu canagliflozin 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Lactoză.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
10 x 1 comprimate filmate
30 x 1 comprimate filmate
90 x 1 comprimate filmate
100 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare pe cale orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/884/001 (100 mg – 10x1 comprimate filmate)
EU/1/13/884/002 (100 mg – 30x1 comprimate filmate)
EU/1/13/884/003 (100 mg – 90x1 comprimate filmate)
EU/1/13/884/004 (100 mg – 100x1 comprimate filmate)
EU/1/13/884/005 (300 mg – 10x1 comprimate filmate)
EU/1/13/884/006 (300 mg – 30x1 comprimate filmate)
EU/1/13/884/007 (300 mg – 90x1 comprimate filmate)
EU/1/13/884/008 (300 mg – 100x1 comprimate filmate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

invokana 100 mg
invokana 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Invokana 100 mg comprimate

Invokana 300 mg comprimate

canagliflozin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Invokana 100 mg comprimate filmate Invokana 300 mg comprimate filmate canagliflozin

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Invokana și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Invokana
3. Cum să luați Invokana
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Invokana
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Invokana și pentru ce se utilizează

Invokana conține substanța activă numită canagliflozin care aparține unei clase de medicamente denumite „medicamente care scad glucoza din sânge”.

Invokana este folosit:

- pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la adulți.

Acest medicament acționează prin creșterea cantității de zahăr eliminat din organism în urină. Astfel se reduce cantitatea de zahăr din sânge și poate ajuta la prevenirea afecțiunilor cardiace la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (DZT2). De asemenea, ajută la diminuarea ratei de deteriorare a funcției renale la pacienții cu DZT2 printr-un mecanism diferit de cel care determină scăderea glucozei din sânge. Invokana se poate utiliza singur sau împreună cu alte medicamente pe care le puteți folosi în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 (precum metformin, insulină, un inhibitor de DPP-4 [precum sitagliptin, saxagliptin, sau linagliptin], o sulfoniluree [precum glimepiridă sau glipizidă], sau pioglitazonă) care scad concentrația de zahăr din sânge. Este posibil ca deja să luați unul sau mai multe din aceste medicamente ca parte a tratamentului pentru diabet de tip 2.

De asemenea, este important să respectați în continuare recomandările legate de regimul alimentar și exercițiile fizice pe care le-ați primit de la medicul sau asistenta dumneavoastră.

Ce este diabetul zaharat de tip 2?

Diabetul zaharat de tip 2 este o afecțiune în care organismul dumneavoastră nu produce suficientă insulină, iar insulina produsă de organismul dumneavoastră nu acționează pe cât de bine ar trebui. De asemenea, este posibil ca organismul dumneavoastră să producă prea mult zahăr. Când se întâmplă acest lucru, zahărul (glucoza) se acumulează în sânge, ceea ce poate determina afecțiuni medicale grave cum sunt boli de inimă, afecțiuni renale, orbire și amputare.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Invokana

Nu luați Invokana

- dacă sunteți alergic la canagliflozin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Invokana și în timpul tratamentului, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- despre ceea ce puteți face pentru a preveni deshidratarea (vezi pct. 4 pentru semnele de deshidratare).
- dacă aveți diabet zaharat tip 1, deoarece Invokana nu trebuie utilizat în tratamentul acestei afecțiuni.
- dacă vă confrunțați cu o pierdere rapidă în greutate, greață sau vărsături, dureri abdominale, sete excesivă, respirație rapidă și profundă, confuzie, somnolență sau oboseală neobișnuită, respirație cu miros dulceag, gust dulce sau metalic în gură, sau modificarea mirosului urinei sau transpirației, adresați-vă unui medic sau mergeți imediat la cel mai apropiat spital. Aceste simptome pot fi un semn de „cetoacidoză diabetică” - o afecțiune rară, dar gravă, care poate pune uneori viața în pericol, ce poate apărea în cazul diabetului, din cauza creșterii concentrației de „corpi cetonici” în urină sau sânge, creștere observată la analize. Riscul de a dezvolta cetoacidoză diabetică poate crește în condiții de repaus alimentar prelungit, consum excesiv de alcool etilic, deshidratare, reducerea bruscă a dozei de insulină, sau creșterea necesarului de insulină din cauza unei intervenții chirurgicale majore sau a unor boli grave.
- dacă aveți cetoacidoză diabetică (o complicație a diabetului cu concentrații crescute de zahăr în sânge, pierdere rapidă în greutate, greață sau vărsături). Invokana nu trebuie utilizat în tratamentul acestei afecțiuni.
- dacă aveți probleme severe ale rinichilor sau dacă efectuați ședințe de dializă.
- dacă aveți probleme severe ale ficatului.
- dacă ați avut vreodată boli de inimă grave sau dacă ați avut un accident cerebral vascular.
- dacă sunteți în tratament cu medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale (anti-hipertensive) sau dacă ați avut vreodată tensiune arterială mică (hipotensiune arterială). Găsiți mai multe informații la punctul „Invokana împreună cu alte medicamente”.
- dacă ați fost supus(ă) unei proceduri de amputare la nivelul membrelor inferioare.
- Este foarte important să vă verificați periodic starea picioarelor și să urmați orice alte sfaturi ale medicului dumneavoastră referitoare la îngrijirea piciorului și la hidratarea corespunzătoare. Trebuie să îl anunțați imediat pe medicul dumneavoastră dacă observați orice rană sau modificare de culoare, sau dacă simțiți orice sensibilitate sau durere la nivelul picioarelor. Unele studii indică o posibilă contribuție a tratamentului cu canagliflozin la apariția riscului de amputare la nivelul membrelor inferioare (în special amputări la nivelul degetului de la picior și a zonei mijlocii a labei piciorului).
- dacă aveți semne ale unei infecții genitale micotice, cum sunt iritație, mâncărimi, secreții sau mirosuri neobișnuite.
- Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, înroșire sau umflare la nivelul zonei organelor genitale sau a zonei dintre organele genitale și anus, însoțite de febră sau stare generală de rău. Aceste simptome pot fi un semn de infecție rară, dar gravă, care poate pune în pericol chiar viața, denumită fascie necrozantă care afectează perineul sau gangrenă Fournier, infecție care distruge țesutul de sub piele. Gangrena Fournier trebuie tratată imediat.
- dacă aveți o infecție gravă a rinichilor sau a tractului urinar cu febră. Medicul dumneavoastră vă poate cere să încetați să luați Invokana până când vă reveniți.

Dacă oricare din cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur) adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua acest medicament.

Funcția renală

Funcția renală va fi testată folosind o analiză de sânge înainte de a începe și în timpul tratamentului cu acest medicament.

Glucoza urinară

Datorită modului de acțiune al acestui medicament, în timpul tratamentului cu acest medicament se vor obține rezultate pozitive la testele pentru depistarea prezenței zahărului (glucozei) în urină.

Copii și adolescenți

Invokana nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Invokana împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, deoarece Invokana poate afecta modul de acțiune al unor medicamente. De asemenea, unele medicamente pot afecta modul de acțiune al acestui medicament.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- alte antidiabetice - insulină sau o sulfoniluree (cum este glimepiridă sau glipizidă) – medicul dumneavoastră ar putea decide să vă reducă doza pentru a evita ca valorile de zahăr din sânge să scadă prea mult (hipoglicemie)
- medicamente utilizate pentru scăderea valorilor tensiunii arteriale (anti-hipertensive), inclusiv diuretice (medicamente folosite pentru a elimina cantitățile excesive de apă din organism, cunoscute și ca medicamente pentru eliminarea apei) deoarece și acest medicament poate determina scăderea tensiunii arteriale prin eliminarea cantităților prea mari de apă din organism. Semnele posibile ale eliminării unei cantități excesive de lichide din organism sunt enumerate la pct. 4.
- sunătoare (un remediu din plante pentru tratamentul depresiei)
- carbamazepină, fenitoină sau fenobarbital (medicamente folosite pentru a controla crizele convulsive)
- efavirenz sau ritonavir (un medicament folosit în tratamentul infecției HIV)
- rifampicină (un antibiotic folosit în tratamentul tuberculozei)
- colestiramină (un medicament utilizat pentru scăderea valorilor de colesterol din sânge). Vezi pct. 3, „Cum să luați acest medicament”).
- digoxină sau digitoxină (medicamente folosite pentru anumite probleme de inimă). Poate fi necesară verificarea concentrației de digoxină sau de digitoxină din sânge dacă sunt luate împreună cu Invokana.
- dabigatran (medicament anticoagulant care reduce riscul de formare a cheagurilor de sânge).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Cel mai indicat este să evitați tratamentul cu Invokana dacă sunteți gravidă. Discutați cu medicul dumneavoastră despre întreruperea tratamentului cu Invokana și despre metoda cea mai bună pentru controlul glicemiei imediat ce aflați că sunteți gravidă.

Nu trebuie să luați acest medicament dacă alăptați. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă să întrerupeți tratamentul cu acest medicament sau să întrerupeți alăptarea.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Invokana nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule, de a merge pe bicicletă și de a folosi unelte sau utilaje. Cu toate acestea, au fost raportate amețeli sau confuzie, care pot afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, de a merge pe bicicletă sau de a folosi unelte sau utilaje.

Administrarea Invokana împreună cu alte medicamente pentru diabet numite sulfoniluree (cum sunt glimepiridă sau glipizidă) sau insulina poate crește riscul de scădere a concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemie). Semnele includ vedere încețoșată, furnicături la nivelul buzelor, tremurături,

transpirație, paloare, schimbare a dispoziției, sau o stare de anxietate sau confuzie. Acest lucru poate afecta capacitatea de a conduce, de a merge cu bicicleta și de a folosi orice unelte sau utilaje. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți orice semne de scădere a valorilor glicemiei.

Invokana conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele glucide, întrebați medicul înainte de a utiliza acest medicament.

Invokana conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Invokana

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât trebuie să luați

- Doza inițială recomandată de Invokana este de un comprimat de 100 mg în fiecare zi. Medicul dumneavoastră va decide dacă să măriți doza la 300 mg.
- Este posibil ca medicul dumneavoastră să nu vă recomande o doză mai mare de 100 mg dacă aveți probleme cu rinichii.
- Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza adecvată pentru dumneavoastră.

Utilizarea acestui medicament

- Înghițiți comprimatul întreg cu apă.
- Puteți lua comprimatul cu sau fără alimente. Cel mai bine este să luați comprimatul înainte de prima masă a zilei.
- Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi. Astfel vă veți aminti să îl luați.
- Dacă medicul dumneavoastră v-a prescris canagliflozin împreună cu orice chelator de acizi biliari, cum este colestiramina (medicamente pentru scăderea colesterolului), trebuie să luați canagliflozin cel puțin 1 oră înainte sau cu 4 ore până la 6 ore după chelatorul de acizi biliari.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie Invokana împreună cu alt medicament care scade glucoza. Nu uitați că trebuie să luați toate medicamentele conform instrucțiunilor primite de la medicul dumneavoastră pentru a obține cele mai bune rezultate pentru sănătatea dumneavoastră.

Regim alimentar și exerciții fizice

Pentru controlul diabetului zaharat pe care îl aveți, va trebui să respectați în continuare sfaturile referitoare la regim alimentar și exerciții fizice pe care le-ați primit de la medicul dumneavoastră, de la farmacist sau de la asistenta medicală. Mai precis, dacă urmați un regim alimentar pentru controlul greutății adresat pacienților cu diabet zaharat, continuați să îl respectați pe durata tratamentului cu acest medicament.

Dacă luați mai mult Invokana decât trebuie

Dacă luați mai mult decât trebuie din acest medicament, adresați-vă unui medic sau mergeți imediat la cel mai apropiat spital.

Dacă uitați să luați Invokana

- Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Cu toate acestea, dacă este aproape timpul pentru doza următoare, săriți peste doza uitată.
- Nu luați o doză dublă (două doze în aceeași zi) pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Invokana

Dacă încetați să luați acest medicament, concentrația de zahăr din sânge poate crește. Nu încetați să luați acest medicament fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Oprii administrarea Invokana și adresați-vă unui medic sau mergeți imediat la cel mai apropiat spital dacă aveți oricare din următoarele reacții adverse grave:

Reacție alergică severă (rară, poate afecta până la 1 din 1000 de persoane)

Semnele posibile ale unei reacții alergice severe pot include:

- umflare a feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului care pot duce la dificultăți la respirație sau la înghițire)

Cetoacidoză diabetică (rară, poate afecta până la 1 din 1000 de persoane)

Acestea sunt semnele de cetoacidoză diabetică (vezi și pct. 2):

- creștere a nivelului de „corpi cetonici” în urină sau sânge
- pierdere rapidă în greutate
- greață sau vărsături
- dureri abdominale
- sete excesivă
- respirație rapidă și profundă
- confuzie
- somnolență sau oboseală neobișnuite
- respirație cu miros dulceag, gust dulce sau metalic în gură sau modificare a mirosului urinei sau a transpirației.

Aceasta poate apărea indiferent de nivelul glicemiei. Cetoacidoza diabetică poate apărea mai frecvent pe măsură ce funcția renală se deteriorează. Medicul poate decide să oprească temporar sau permanent tratamentul cu Invokana.

Deshidratare (mai puțin frecventă, poate afecta până la 1 din 100 de persoane)

- eliminarea unei cantități mari de lichide din organism (deshidratare). Aceasta apare mai des la persoanele vârstnice (cu vârsta de 75 de ani și peste), la persoanele cu probleme de rinichi și la persoanele care iau diuretice (pastile pentru eliminarea apei).

Următoarele sunt posibile semne ale deshidratării:

- senzație de confuzie sau amețelă
- leșin sau stare de amețelă sau de leșin când vă ridicați în picioare
- senzație de gură foarte uscată sau lipicioasă, senzație pronunțată de sete
- stare de slăbiciune sau oboseală
- eliminarea unei cantități reduse de urină sau absența urinării
- bătăi rapide ale inimii.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare din următoarele reacții adverse: Hipoglicemie (foarte frecventă, poate afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- scădere a concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemie) – dacă luați acest medicament împreună cu insulina sau o sulfoniluree (precum glimepirida sau glipizida).

Următoarele sunt posibile semne ale hipoglicemiei:

- vedere încețoșată
- furnicături la nivelul buzelor
- tremurături, transpirații, paloare
- schimbare de dispoziție sau stare de anxietate sau de confuzie.

Medicul dumneavoastră vă va spune cum să tratați nivelul scăzut de zahăr în sânge și ce să faceți dacă aveți oricare din semnele de mai sus.

Infecții ale căilor urinare (frecvente, pot afecta până la 1 persoană din 10)

- Acestea sunt semne ale unei infecții severe ale căilor urinare, precum:
 - febră și / sau frisoane
 - senzație de arsură la urinare
 - durere la nivelul spatelui sau în zonele laterale ale abdomenului.

Deși apare mai puțin frecvent, dacă vedeți sânge în urină, anunțați imediat medicul dumneavoastră.

Alte reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- candidoză vaginală.

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- erupție trecătoare sau înroșirea penisului sau a prepuțului (candidoză)
- modificări ale obiceiurilor urinare (inclusiv urinare mai frecventă sau în cantități mai mari, nevoia urgentă de a urina, nevoia de a urina în timpul nopții)
- constipație
- senzație de sete
- greață
- este posibil ca rezultatele analizelor de sânge să indice modificări ale nivelurilor de grăsimi din sânge (colesterol) și creșterea numărului de celule roșii din sânge (hematocritul).

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- erupții trecătoare pe piele sau înroșirea pielii – aceasta poate fi însoțită de mâncărimi și prezenta papule, eliberare de lichid sau vezicule
- urticarie
- este posibil ca rezultatele testelor de sânge să indice modificări ale funcției renale (valori crescute de creatinină și uree) sau valori crescute ale potasiului
- este posibil ca rezultatele testelor de sânge să indice creșteri ale concentrației fosfatului
- fracturi osoase
- insuficiență renală (mai ales ca o consecință a pierderii unei cantități crescute de lichid din corpul dumneavoastră)
- amputări la nivelul membrelor inferioare (în special la nivelul degetului de la picior), mai ales dacă aveți risc crescut de boală cardiacă.
- fimoză – dificultate în retractarea prepuțului din jurul vârfului penisului.
- reacții pe piele după expunerea la soare.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- fasciită necrozantă care afectează perineul sau gangrenă Fournier, o infecție gravă care afectează țesuturile moi de la nivelul organelor genitale sau regiunii dintre organele genitale și anus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Invokana

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați Invokana dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Invokana

- Substanța activă este canagliflozin.
 - Fiecare comprimat conține canagliflozin hemihidrat, echivalent cu canagliflozin 100 mg sau 300 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - nucleul comprimatului: lactoză (vezi pct. 2 "Invokana conține lactoză"), celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză, croscameloză sodică și stearat de magneziu.
 - filmul comprimatului: alcool (poli)vinilic, dioxid de titan (E171), macrogol 3350 și talc. Comprimatele de 100 mg conțin de asemenea oxid galben de fier (E172).

Cum arată Invokana și conținutul ambalajului

- Invokana 100 mg comprimate filmate (comprimate) sunt de culoare galbenă, au formă capsulară, cu o lungime de 11 mm și sunt inscripționate cu "CFZ" pe una din părți și cu "100" pe cealaltă parte.
- Invokana 300 mg comprimate filmate (comprimate) sunt de culoare albă, au formă capsulară, cu o lungime de 17 mm și sunt inscripționate cu "CFZ" pe una din părți și cu "300" pe cealaltă parte.

Invokana este disponibil în blistere din PVC/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate. Este ambalat în cutii de 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 sau 100 x 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Mundipharma BV
Tél/Tel: +32 15 45 11 80
info@mundipharma.be

България

ТП Мундифарма Гезелшафт М.Б.Х
Тел.: +359 2 962 13 56
mundipharma@mundipharma.bg

Česká republika

Mundipharma Gesellschaft m.b.H. organizační
složka
Tel: +420 222 318 221
office@mundipharma.cz

Danmark

Mundipharma A/S
Tlf: +45 45 17 48 00
nordics@mundipharma.dk

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

Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 91 3821870
infomed@mundipharma.es

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

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

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma BV
Tél/Tel: +32 15 45 11 80
info@mundipharma.be

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 33 450 82 70
info@mundipharma.nl

Norge

Mundipharma AS
Tlf: +47 67 51 89 00
nordics@mundipharma.dk

Österreich

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.
Tel: +43 1 523 25 05 -0
office@mundipharma.at

Polska

Mundipharma Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 866 87 12
biuro@mundipharma.pl

Portugal

Mundipharma Farmacêutica Lda
Tel: +351 21 90 13 162
Portugal.regulatory@mundipharma.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

Ísland

Janssen-Cilag AB
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: +39 02 3182881
infomedica@mundipharma.it

Κύπρος

Mundipharma Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22 815656
Drug.Safety@mundipharma.com.cy

Latvija

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

Slovenská republika

Mundipharma Ges.m.b.H.-o.z.
Tel: +421 2 6381 1611
mundipharma@mundipharma.sk

Suomi/Finland

Mundipharma Oy
Puh/Tel: +358 9 8520 20652
nordics@mundipharma.dk

Sverige

Mundipharma AB
Tel: +46 31 773 75 30
nordics@mundipharma.dk

United Kingdom (Northern Ireland)

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +44 353 1 2063800

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.