

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Invokana 100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém canagliflozina hemi-hidratada, equivalente a 100 mg de canagliflozina.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 39,2 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

O comprimido é amarelo, em forma de cápsula, com aproximadamente 11 mm de comprimento, de libertação imediata e revestido por película, com a gravação “CFZ” numa face e “100” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Invokana é indicado em adultos com idade igual ou superior a 18 anos com diabetes *mellitus* tipo 2 para melhorar o controlo da glicemia em:

Monoterapia

Quando a dieta e o exercício isoladamente não proporcionam um adequado controlo da glicemia em doentes para os quais a metformina é considerada inapropriada devido a intolerância ou contra-indicações.

Terapêutica de associação

Em associação com outros medicamentos hipoglicemiantes incluindo insulina, quando estes, em conjunto com dieta e exercício, não proporcionam um adequado controlo da glicemia (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1 para dados disponíveis para diferentes associações).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial recomendada de canagliflozina é 100 mg, uma vez ao dia. Nos doentes que toleram 100 mg de canagliflozina uma vez ao dia, com uma TFG_e ≥ 60 ml/min/1,73 m² ou uma CrCl ≥ 60 ml/min e que necessitam de um controlo glicémico mais apertado, a dose pode ser aumentada para 300 mg uma vez ao dia, por via oral (ver abaixo e secção 4.4).

Recomenda-se precaução no aumento da dose em doentes com idade ≥ 75 anos, doentes com doença cardiovascular conhecida, ou outros doentes para os quais a diurese inicial induzida pela

canagliflozina representa um risco (ver secção 4.4). Em doentes com evidência de depleção de volume, recomenda-se que esta condição seja corrigida antes de iniciar o tratamento com canagliflozina (ver secção 4.4).

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

Idosos (≥ 65 anos de idade)

A função renal e o risco de depleção de volume devem ser tidos em consideração (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso renal

Para doentes com uma TFG_e de 60 ml/min/1,73 m² a < 90 ml/min/1,73 m² ou uma CrCl de 60 ml/min a < 90 ml/min não é necessário ajuste de dose.

Canagliflozina não deve ser iniciada em doentes com uma TFG_e < 60 ml/min/1,73 m² ou CrCl < 60 ml/min. Em doentes que toleram canagliflozina e cuja TFG_e caia persistentemente abaixo de 60 ml/min/1,73 m² ou CrCl 60 ml/min, a dose de canagliflozina deve ser ajustada ou mantida a 100 mg uma vez ao dia. O tratamento com canagliflozina deve ser interrompido quando a TFG_e se mantém persistentemente abaixo de 45 ml/min/1,73 m² ou a CrCl persistentemente abaixo de 45 ml/min (ver secções 4.4, 4.8, 5.1, e 5.2).

A canagliflozina também não deve ser utilizada em doentes com doença renal terminal (DRT) ou em doentes em diálise, pois não é esperado que seja eficaz nestas populações (ver secções 4.4 e 5.2).

Doentes com compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado.

A canagliflozina ainda não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave e a sua utilização nestes doentes não é recomendada (ver secção 5.2).

População pediátrica

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

Modo de administração

Por via oral

Invokana deve ser administrado por via oral, uma vez ao dia, de preferência antes da primeira refeição do dia. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros.

Em caso de falha de uma dose, esta deve ser tomada assim que o doente se lembre. Contudo, não deve ser tomada uma dose dupla no mesmo dia.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

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

Invokana não deve ser utilizado no tratamento de cetoacidose diabética, pois não é eficaz neste contexto.

Utilização em doentes com compromisso renal

A eficácia de canagliflozina depende da função renal, é reduzida em doentes com compromisso renal moderado e provavelmente ausente em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.2).

Em doentes com uma TFG_e < 60 ml/min/1,73 m² ou uma CrCl < 60 ml/min, foi notificada uma maior incidência de reações adversas associadas a depleção de volume (ex. tonturas posturais, hipotensão ortostática, hipotensão), particularmente com a dose de 300 mg. Adicionalmente, nestes doentes foram notificados mais acontecimentos de potássio elevado e maiores aumentos da creatinina sérica e de azoto ureico sérico (ver secção 4.8).

Assim, a dose de canagliflozina deve ser limitada a 100 mg uma vez ao dia em doentes com TFG_e < 60 ml/min/1,73m² ou CrCl < 60 ml/min e a canagliflozina não deve ser usada em doentes com uma TFG_e < 45 ml/min/1,73 m² ou CrCl < 45 ml/min (ver secção 4.2). A canagliflozina não foi estudada em doentes com compromisso renal grave (TFG_e < 30 ml/min/1,73 m² ou CrCl < 30 ml/min) ou DRT.

Recomenda-se a monitorização da função renal da seguinte forma:

- Antes de iniciar canagliflozina e pelo menos anualmente a partir daí (ver secções 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2)
- Antes de iniciar a medicação concomitante que pode reduzir a função renal e periodicamente a partir daí.
- Para uma função renal próxima de compromisso renal moderado, pelo menos 2 vezes a 4 vezes por ano. Se a função renal cair persistentemente abaixo de TFG_e 45 ml/min/1.73 m² ou CrCl < 45 ml/min, o tratamento com canagliflozina deve ser interrompido.

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

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

Aconselha-se precaução em doentes cuja diminuição da pressão sanguínea induzida pela canagliflozina representa um risco, tais como doentes com doença cardiovascular, doentes com uma TFG_e < 60 ml/min/1,73 m², doentes a fazer terapêutica anti-hipertensora com história de hipotensão, doentes a fazer diuréticos, ou doentes idosos (≥ 65 anos de idade) (ver secção 4.2 e 4.8).

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

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

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

Cetoacidose diabética

Foram notificados casos raros de cetoacidose diabética (CAD), incluindo casos de risco de vida, em ensaios clínicos e em contexto de pós-comercialização, em doentes tratados com inibidores do SGLT2, incluindo canaglifozina. Em alguns dos casos, a condição apresentada foi atípica, observando-se um aumento apenas moderado dos níveis glicémicos, abaixo de 14 mmol/L (250 mg/dl). Desconhece-se se é mais provável ocorrer CAD com doses mais elevadas de canaglifozina.

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

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

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

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

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

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

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

Hematócrito elevado

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

Idosos (≥ 65 anos de idade)

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

Infeções micóticas genitais

Em ensaios clínicos, foi notificada candidíase vulvovaginal em mulheres e balanite ou balanopostite em homens, que são consistentes com o mecanismo de inibição do cotransportador de sódio e glicose

2 (SGLT2) com EUG(ver secção 4.8). Os doentes do sexo masculino e do sexo feminino com história de infeções micóticas genitais apresentavam maior probabilidade de desenvolverem uma infeção. A balanite ou balanopostite ocorreram principalmente em doentes do sexo masculino não circuncidados. Em casos raros, foi notificada fimose e, por vezes, a circuncisão foi efetuada. A maioria das infeções micóticas genitais foi tratada com tratamentos antifúngicos tópicos, quer prescritos por um profissional de saúde quer por automedicação, durante o tratamento com canagliflozina.

Insuficiência cardíaca

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

Análises laboratoriais da urina

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

Intolerância à Lactose

Os comprimidos contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Diuréticos

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

Insulina e secretagogos de insulina

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

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos na canagliflozina

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

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

Se um indutor combinado destas enzimas UGTs e de proteínas de transporte for administrado concomitantemente com canagliflozina, é apropriado efetuar a monitorização do controlo da glicemia para avaliar a resposta à canagliflozina. Se um indutor destas enzimas UGT for administrado concomitantemente com canagliflozina, deve-se considerar o aumento da dose para 300 mg uma vez ao dia em doentes que toleram 100 mg de canagliflozina uma vez ao dia, que apresentam uma $TFGe \geq 60$ ml/min/1,73 m² ou $CrCl \geq 60$ ml/min e necessitam de um controlo adicional da glicemia.

Em doentes a tomar 100 mg de canagliflozina com uma TFGe de 45 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m² ou CrCl de 45 ml/min a < 60 ml/min, que estão a receber terapêutica concomitante com um indutor da enzima UGT e que requerem controlo glicémico adicional, devem ser consideradas outras terapêuticas hipoglicemiantes (ver secção 4.2 e 4.4).

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

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

Efeitos da canagliflozina noutros medicamentos

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

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

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

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

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

Interferência fármaco/teste de laboratório

Teste 1,5-AG

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

Amamentação

Desconhece-se se a canagliflozina e/ou os seus metabolitos são excretados no leite materno humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais revelaram excreção de canagliflozina/metabolitos no leite, bem como efeitos mediados farmacologicamente na descendência em amamentação e ratos jovens expostos à canagliflozina (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para o recém-nascido/lactente. Canagliflozina não deve ser utilizada durante a amamentação.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de canagliflozina foi avaliada em 10.285 doentes com diabetes tipo 2, incluindo 3.139 doentes tratados com 100 mg de canagliflozina e 3.506 doentes tratados com 300 mg de canagliflozina, que receberam o medicamento em nove ensaios clínicos de fase 3, controlados e em dupla ocultação.

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

Tabela de reações adversas

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

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

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

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

** Ver secção 4.4.

- ^a Os perfis de dados de segurança provenientes dos estudos *pivot* (incluindo estudos com doentes com compromisso renal moderado; doentes idosos ≥ 55 anos de idade a ≤ 80 anos de idade]; doentes com um risco CV aumentado) foram, de um modo geral, consistentes com as reações adversas identificadas nesta tabela.
- ^b Sede inclui os termos sede, xerostomia e polidipsia.
- ^c A erupção cutânea inclui os termos erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea pustular e erupção cutânea vesicular.
- ^d Com base na experiência pós-comercialização com canagliflozina.
- ^e A fratura óssea foi notificada em 0,7% e 0,6% para canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 0,3% para o placebo. Para mais informações ver abaixo a secção fratura óssea
- ^f A poliúria ou polaquiúria inclui os termos poliúria, polaquiúria, urgência miccional, noctúria e aumento do volume urinário.
- ^g A candidíase vulvovaginal inclui os termos candidíase vulvovaginal, infeção micótica vulvovaginal, vulvovaginite, infeção vaginal, vulvite e infeção fúngica genital.
- ^h A balanite ou balanopostite inclui os termos balanite, balanopostite, balanite por candida e infeção fúngica genital.
- ⁱ O aumento percentual médio desde a avaliação inicial para canagliflozina 100 mg e 300 mg *versus* placebo foi respetivamente, 3,4% e 5,2% *versus* 0,9% colesterol total; 9,4% e 10,3% *versus* 4,0% colesterol HDL; 5,7% e 9,3% *versus* 1,3% colesterol LDL; 2,2% e 4,4% *versus* 0,7% colesterol não-HDL; 2,4% e 0,0% *versus* 7,6% triglicérideos.
- ^j As alterações médias no hematócrito desde a avaliação inicial foram de 2,4% e 2,5% para canagliflozina 100 mg e 300 mg respetivamente, comparado com 0,0% para o placebo.
- ^k As alterações percentuais médias da creatinina desde a avaliação inicial foram de 2,8% e 4,0% para canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 1,5 % para o placebo.
- ^l As alterações percentuais médias de azoto ureico sérico desde a avaliação inicial foram de 17,1% e 18,0% para canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 2,7% para o placebo.
- ^m As alterações percentuais médias de potássio no sangue desde a avaliação inicial foram de 0,5% e 1,0% para canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 0,6% para o placebo.
- ⁿ As alterações percentuais médias de fosfato sérico desde a avaliação inicial foram de 3,6 % e 5,1 % para canagliflozina 100 mg e 300 mg, comparado com 1,5 % para o placebo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas relacionadas com a depleção de volume

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

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

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

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

Hipoglicemia em terapêutica de associação com insulina ou secretagogos de insulina

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

Infeções micóticas genitais

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

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

Infeções do trato urinário

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

Fratura óssea

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

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos de idade)

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

Doentes com compromisso renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m² ou CrCl < 60 ml/min)

Doentes com valores basais de TFGe < 60 ml/min/1,73 m² ou CrCl < 60 ml/min apresentaram uma incidência superior de reações adversas associadas a depleção de volume (ex.: tonturas posturais, hipotensão ortostática, hipotensão) com incidências de 4,7%, 8,1% e 1,5% com 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina e placebo, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.4).

A incidência global de potássio sérico elevado foi superior em doentes com compromisso renal moderado com incidências de 7,5%, 12,3% e 8,1% com 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina e placebo, respetivamente. De um modo geral, estas elevações eram transitórias e não requereram tratamento específico.

Foram observados aumentos de 10-11% na creatinina sérica e de, aproximadamente, 12% no azoto ureico sérico com ambas as doses de canagliflozina. A proporção de doentes com maiores reduções na TFGe (> 30%) em qualquer momento durante o tratamento foi de 9,3%, 12,2% e 4,9% com 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina e placebo, respetivamente. No parâmetro de avaliação final do estudo, 3,0% dos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina, 4,0% com 300 mg de canagliflozina e 3,3% com placebo apresentaram tais reduções (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

Tratamento

Em caso de sobredosagem, é razoável utilizar as medidas de suporte habituais, por ex. remoção do material não absorvido do trato gastrointestinal, monitorização clínica e aplicação de medidas clínicas, se necessário. A canagliflozina foi removida de forma insignificante durante uma sessão de 4 horas de hemodiálise. Não é expectável que a canagliflozina seja removida por hemodiálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos usados na diabetes, outros fármacos hipoglicemiantes excluindo insulina. Código ATC: A10BX11.

Mecanismo de ação

O transportador SGLT2, expresso nos túbulos renais proximais, é responsável pela maioria da reabsorção da glicose filtrada a partir do lúmen tubular. Os doentes com diabetes têm demonstrado ter uma reabsorção renal de glicose elevada, o que pode contribuir para as concentrações sanguíneas de glicose persistentemente elevadas. A canagliflozina é um inibidor oral ativo do SGLT2. Ao inibir o SGLT2, a canagliflozina reduz a reabsorção da glicose filtrada e diminui o limiar renal de glicose (LR_g), aumentando, desta forma, a EUG e diminuindo as concentrações elevadas de glicose plasmática através deste mecanismo independente da insulina em doentes com diabetes tipo 2. A EUG aumentada com a inibição do SGLT2 também se traduz numa diurese osmótica, com o efeito diurético

a originar uma redução na tensão arterial sistólica; o aumento da EUG resulta numa perda de calorías e assim numa redução do peso corporal, tal como foi demonstrado em estudos com doentes com diabetes tipo 2.

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

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

Efeitos farmacodinâmicos

Foram observadas reduções dependentes da dose no LR_G e aumentos da EUG após doses orais únicas e múltiplas de canagliflozina em doentes com diabetes tipo 2. A partir de um valor inicial de LR_G de, aproximadamente, 13 mmol/l, foi observada uma supressão máxima do LR_G médio a 24 horas com uma dose diária de 300 mg para, aproximadamente, 4 mmol/l a 5 mmol/l em doentes com diabetes tipo 2 em estudos de Fase 1, sugerindo um risco reduzido de hipoglicemia induzida pelo tratamento. As reduções no LR_G conduziram a um aumento na EUG em indivíduos com diabetes tipo 2 tratados quer com 100 mg quer com 300 mg de canagliflozina, situando-se num intervalo entre 77 g/dia e 119 g/por dia em todos os estudos de fase 1; a EUG observada traduz-se numa perda de 308 kcal/dia a 476 kcal/por dia. As reduções no LR_G e os aumentos na EUG foram mantidos durante um período de tratamento de 26 semanas em doentes com diabetes tipo 2. Foram observados aumentos moderados (geralmente < 400 ml a 500 ml) no volume diário de urina que atenuaram ao longo de vários dias de tratamento. A excreção de ácido úrico urinário aumentou de forma transitória devido à canagliflozina (aumentou em 19% comparativamente com o nível basal no dia 1 e depois atenuou para 6% no dia 2 e 1% no dia 13). Isto foi acompanhado por uma redução sustentada na concentração de ácido úrico sérico de aproximadamente 20%.

Em estudos de dose única realizados em doentes com diabetes tipo 2, o tratamento com 300 mg antes de uma refeição mista atrasou a absorção intestinal da glicose e reduziu a glicose pós-prandial através de ambos os mecanismos renais e não renais.

Eficácia e segurança clínicas

Um total de 10.285 doentes com diabetes tipo 2 participaram em nove estudos de eficácia e segurança, controlados e em dupla ocultação, realizados para avaliar os efeitos de canagliflozina no controlo da glicemia. A distribuição racial foi 72% de caucasianos, 16% de asiáticos, 4% de negros e 8% de outros grupos. 16% dos doentes eram hispânicos. Aproximadamente 58% dos doentes eram do sexo masculino. Os doentes tinham uma idade média global de 59,6 anos (desde os 21 anos até aos 96 anos), com 3.082 doentes com idade ≥ 65 anos e 510 doentes com idade ≥ 75 anos. 58% dos doentes tinham um índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². No programa de desenvolvimentoclínico foram avaliados 1.085 doentes com valores basais de TFGe de 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m².

Estudos controlados com placebo

Canagliflozina foi estudada em monoterapia, terapêutica dupla com metformina, terapêutica dupla com sulfonilureia, terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia, terapêutica tripla com metformina e pioglitazona e como terapêutica em associação com insulina (tabela 2). De um modo geral, canagliflozina produziu resultados clínicos e estatisticamente significativos ($p < 0,001$) no controlo da glicemia, incluindo na HbA_{1c} , na percentagem de doentes a atingirem $HbA_{1c} < 7\%$, na

alteração dos valores basais de glicose plasmática em jejum (GPJ) e na glicose pós-prandial às 2 horas (GPP) em comparação com o placebo. Adicionalmente, foram observadas reduções no peso corporal e na tensão arterial sistólica em comparação com o placebo.

Tabela 2: Resultados de eficácia de estudos clínicos controlados com placebo^a

Monoterapia (26 semanas)			
	Canagliflozina		Placebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,06	8,01	7,97
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,77	-1,03	0,14
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	85,9	86,9	87,5
Alteração % em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,8	-3,9	-0,6
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	N/A ^c
Terapêutica dupla com metformina (26 semanas)			
	Canagliflozina + metformina		Placebo + metformina (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	7,94	7,95	7,96
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,79	-0,94	-0,17
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	88,7	85,4	86,7
Alteração % em relação aos valores basais (média ajustada)	-3,7	-4,2	-1,2
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Terapêutica tripla com metformina e sulfonilureia (26 semanas)			
	Canagliflozina + metformina e sulfonilureia		Placebo + metformina e sulfonilureia (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,13	8,13	8,12
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,85	-1,06	-0,13
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	93,5	93,5	90,8
Alteração % em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,1	-2,6	-0,7

Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Terapêutica em associação com insulina^d (18 semanas)			
	Canagliflozina + insulina		Placebo + insulina (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,33	8,27	8,20
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,63	-0,72	0,01
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 97,5%)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	96,9	96,7	97,7
Alteração % em relação aos valores basais (média ajustada)	-1,8	-2,3	0,1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 97,5%)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

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

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

^c Não aplicável.

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

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

Estudos com controlo ativo

A canagliflozina foi comparada com glimepirida em terapêutica dupla com metformina e comparada com a sitagliptina em terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia (tabela 3). A dose de 100 mg de canagliflozina em terapêutica dupla com metformina produziu reduções semelhantes na HbA_{1c} relativamente ao nível basal, e a dose de 300 mg produziu reduções superiores (p < 0,05) na HbA_{1c} em comparação com a glimepirida, demonstrando, desta forma, a não inferioridade. Uma menor proporção de doentes em tratamento com 100 mg de canagliflozina (5,6%) e 300 mg de canagliflozina (4,9%) sofreram pelo menos um episódio/acontecimento de hipoglicemia durante as 52 semanas de tratamento em comparação com o grupo que recebeu a glimepirida (34,2%). Num estudo que comparou a 300 mg de canagliflozina a 100 mg de sitagliptina em terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia, canagliflozina demonstrou ser não inferior (p < 0,05) e uma redução superior (p < 0,05) da HbA_{1c} relativamente à sitagliptina. A incidência de hipoglicemia com 300 mg de canagliflozina e 100 mg de sitagliptina foi de 40,7% e 43,2%, respetivamente. Foram também observadas melhorias significativas no peso corporal e reduções da tensão arterial sistólica em comparação com a glimepirida e a sitagliptina.

Tabela 3: Resultados de eficácia de estudos clínicos com controlo ativo^a

Em comparação com glimepirida na forma de terapêutica dupla com metformina (52 semanas)			
	canagliflozina + metformina		Glimepirida (titulada) + metformina (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	7,78	7,79	7,83
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,82	-0,93	-0,81

Diferença em relação a glimepirida (média ajustada) (IC 95%)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	86,8	86,6	86,6
Alteração % em relação aos valores basais (média ajustada)	-4,2	-4,7	1,0
Diferença em relação a glimepirida (média ajustada) (IC 95%)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Em comparação com sitagliptina na forma de terapêutica tripla com metformina e sulfonilureia (52 semanas)			
	300 mg de canagliflozina + metformina e sulfonilureia (N = 377)	100 mg de Sitagliptina + metformina e sulfonilureia (N = 378)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,12	8,13	
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-1,03	-0,66	
Diferença em relação a sitagliptina (média ajustada) (IC 95%)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c	
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3	
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	87,6	89,6	
Alteração % em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,5	0,3	
Diferença em relação a sitagliptina (média ajustada) (IC 95%)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c	

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

^b $p < 0,05$.

^c Não aplicável.

^d $p < 0,001$.

Populações especiais

Em três estudos realizados em populações especiais (doentes idosos, doentes com uma TFGe de 30 ml/min/1,73 m² a < 50 ml/min/1,73 m² e doentes com ou em risco elevado de doenças cardiovasculares), canagliflozina foi associada aos atuais tratamentos estáveis para a diabetes dos doentes (dieta, monoterapia ou terapêutica em associação).

Doentes idosos

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

Doentes com TFGe de 45 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m²

Numa análise agrupada de doentes (N = 721) com uma TFGe basal de 45 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², a canagliflozina proporcionou uma redução clinicamente significativa na HbA_{1c}, em comparação com placebo, com -0,47% para 100 mg de canagliflozina e -0,52% para 300 mg de canagliflozina. Os doentes com uma TFGe basal de 45 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m² tratados com 100 mg e 300 mg de canagliflozina exibiram melhorias médias na alteração percentual do peso corporal, em comparação com o placebo, de -1,8% e -2,0%, respetivamente.

A maioria dos doentes com uma TFGe basal de 45 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m² estavam a receber insulina e/ou uma sulfonilureia (85% [614/721]). De forma consistente com o aumento esperado na hipoglicemia quando um medicamento não associado a hipoglicemia é adicionado à insulina e/ou sulfonilureia, foi observado um aumento dos episódios/acontecimentos de hipoglicemia quando canagliflozina foi associado a insulina e/ou uma sulfonilureia (ver secção 4.8).

Glicemia em jejum

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

Glicemia pós-prandial

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

Peso corporal

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

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

Segurança cardiovascular

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

Tensão arterial

Em estudos controlados com placebo, o tratamento com 100 mg e 300 mg de canagliflozina resultou em reduções médias na tensão arterial sistólica de -3,9 mmHg e -5,3 mmHg, respetivamente, em

comparação com o placebo (-0,1 mmHg) e num efeito mais reduzido na tensão arterial diastólica com alterações médias para 100 mg e 300 mg de canagliflozina de -2,1 mmHg e -2,5 mmHg, respetivamente, em comparação com o placebo (-0,3 mmHg). Não se verificou qualquer alteração significativa na frequência cardíaca.

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

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

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamento dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com canagliflozina em um ou mais sub-grupos da população pediátrica no tratamento da diabetes tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Absorção

A biodisponibilidade oral média absoluta da canagliflozina é de, aproximadamente, 65%. A ingestão simultânea de uma refeição com alto teor em gordura com a canagliflozina não produziu efeito na farmacocinética da canagliflozina; portanto, Invokana pode ser tomado com ou sem alimentos. No entanto, tendo em consideração o potencial para reduzir as excursões da glicose plasmática pós-prandial devido ao atraso na absorção intestinal de glicose, é recomendado que Invokana seja tomado antes da primeira refeição do dia (ver secções 4.2 e 5.1).

Distribuição

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

Biotransformação

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

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

Eliminação

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

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

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

Populações especiais

Doentes com compromisso renal

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

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

A canagliflozina foi removida por hemodiálise de forma insignificante.

Doentes com compromisso hepático

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

Estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas. Não existe experiência clínica em doentes com compromisso hepático de classe Child-Pugh C (grave).

Idosos (\geq 65 anos de idade)

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

População pediátrica

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

Outras populações especiais

Farmacogenética

A UGT1A9 e UGT2B4 são ambas sujeitas a polimorfismo genético. Numa análise agrupada de dados clínicos, foram observados aumentos na AUC da canagliflozina de 26% em transportadores de

UGT1A9*1/*3 e de 18% em transportadores de UGT2B4*2/*2, respectivamente. Não se espera que estes aumentos na exposição à canagliflozina sejam clinicamente relevantes. O efeito da homozigotia (UGT1A9*3/*3, frequência < 0,1%) é provavelmente mais marcado, no entanto, não foi estudado.

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

Num estudo de desenvolvimento embrio-fetal realizado em ratos foram observados atrasos na ossificação dos ossos metatársicos com exposições sistêmicas 73 vezes e 19 vezes superiores às exposições das doses clínicas de 100 mg e 300 mg. Desconhece-se se os atrasos na ossificação podem ser atribuídos aos efeitos da canagliflozina na homeóstase do cálcio observados em ratos adultos. Os atrasos na ossificação foram também observados para a combinação canagliflozina e metformina, os quais foram mais proeminentes do que para a metformina isolada, com uma exposição de canagliflozina 43 e 12 vezes superior às exposições das doses clínicas de 100 mg e 300 mg.

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

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

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

tumores de células de Leydig nos ratos. Num estudo clínico de 12 semanas, a LH não estimulada não aumentou em doentes do sexo masculino tratados com canagliflozina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose anidra
Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

Revestimento por película

Álcool polivinílico
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio.
Tamanhos de embalagem de 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 e 100 x 1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/13/884/001 (10 comprimidos)

EU/1/13/884/002 (30 comprimidos)

EU/1/13/884/003 (90 comprimidos)

EU/1/13/884/004 (100 comprimidos)

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

Data da primeira autorização: 15 de novembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Invokana 300 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém canagliflozina hemi-hidratada, equivalente a 300 mg de canagliflozina.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 117,78 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

O comprimido é branco, em forma de cápsula, com aproximadamente 17 mm de comprimento, de libertação imediata e revestido por película, com a gravação “CFZ” numa face e “300” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Invokana é indicado em adultos com idade igual ou superior a 18 anos com diabetes *mellitus* tipo 2 para melhorar o controlo da glicemia em:

Monoterapia

Quando a dieta e o exercício isoladamente não proporcionam um adequado controlo da glicemia em doentes para os quais a metformina é considerada inapropriada devido a intolerância ou contra-indicações.

Terapêutica de associação

Em associação com outros medicamentos hipoglicemiantes incluindo insulina, quando estes, em conjunto com dieta e exercício, não proporcionam um adequado controlo da glicemia (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1 para dados disponíveis para diferentes associações).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial recomendada de canagliflozina é 100 mg, uma vez ao dia. Nos doentes que toleram 100 mg de canagliflozina uma vez ao dia, com uma TFG_e ≥ 60 ml/min/1,73 m² ou uma CrCl ≥ 60 ml/min e que necessitam de um controlo glicémico mais apertado, a dose pode ser aumentada para 300 mg uma vez ao dia, por via oral (ver abaixo e secção 4.4).

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

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

Idosos (≥ 65 anos de idade)

A função renal e o risco de depleção de volume devem ser tidos em consideração (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso renal

Para doentes com uma TFG_e de 60 ml/min/1,73 m² a < 90 ml/min/1,73 m² ou uma CrCl de 60 ml/min a < 90 ml/min não é necessário ajuste de dose.

Canagliflozina não deve ser iniciada em doentes com uma TFG_e < 60 ml/min/1,73 m² ou CrCl < 60 ml/min. Em doentes que toleram canagliflozina e cuja TFG_e caia persistentemente abaixo de 60 ml/min/1,73 m² ou CrCl 60 ml/min, a dose de canagliflozina deve ser ajustada ou mantida a 100 mg uma vez ao dia. O tratamento com canagliflozina deve ser interrompido quando a TFG_e se mantém persistentemente abaixo de 45 ml/min/1,73 m² ou a CrCl persistentemente abaixo de 45 ml/min (ver secções 4.4, 4.8, 5.1, e 5.2).

A canagliflozina também não deve ser utilizada em doentes com doença renal terminal (DRT) ou em doentes em diálise, pois não é esperado que seja eficaz nestas populações (ver secções 4.4 e 5.2).

Doentes com compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado.

A canagliflozina ainda não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave e a sua utilização nestes doentes não é recomendada (ver secção 5.2).

População pediátrica

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

Modo de administração

Por via oral

Invokana deve ser administrada por via oral, uma vez ao dia, de preferência antes da primeira refeição do dia. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros.

Em caso de falha de uma dose, esta deve ser tomada assim que o doente se lembre. Contudo, não deve ser tomada uma dose dupla no mesmo dia.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

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

Invokana não deve ser utilizado no tratamento de cetoacidose diabética, pois não é eficaz neste contexto.

Utilização em doentes com compromisso renal

A eficácia de canagliflozina depende da função renal, é reduzida em doentes com compromisso renal moderado e provavelmente ausente em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.2).

Em doentes com uma TFG_e < 60 ml/min/1,73 m² ou uma CrCl < 60 ml/min, foi notificada uma maior incidência de reações adversas associadas a depleção de volume (ex. tonturas posturais, hipotensão ortostática, hipotensão), particularmente com a dose de 300 mg. Adicionalmente, nestes doentes foram notificados mais acontecimentos de potássio elevado e maiores aumentos da creatinina sérica e de azoto ureico sérico (ver secção 4.8).

Assim, a dose de canagliflozina deve ser limitada a 100 mg uma vez ao dia em doentes com TFG_e < 60 ml/min/1,73m² ou CrCl < 60 ml/min e a canagliflozina não deve ser usada em doentes com uma TFG_e < 45 ml/min/1,73 m² ou CrCl < 45 ml/min (ver secção 4.2). A canagliflozina não foi estudada em doentes com compromisso renal grave (TFG_e < 30 ml/min/1,73 m² ou CrCl < 30 ml/min) ou DRT.

Recomenda-se a monitorização da função renal da seguinte forma:

- Antes de iniciar canagliflozina e pelo menos anualmente a partir daí (ver secções 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2)
- Antes de iniciar a medicação concomitante que pode reduzir a função renal e periodicamente a partir daí.
- Para uma função renal próxima de compromisso renal moderado, pelo menos 2 vezes a 4 vezes por ano. Se a função renal cair persistentemente abaixo de TFG_e 45 ml/min/1.73 m² ou CrCl < 45 ml/min, o tratamento com canagliflozina deve ser interrompido.

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

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

Aconselha-se precaução em doentes cuja diminuição da pressão sanguínea induzida pela canagliflozina representa um risco, tais como doentes com doença cardiovascular, doentes com uma TFG_e < 60 ml/min/1,73 m², doentes a fazer terapêutica anti-hipertensora com história de hipotensão, doentes a fazer diuréticos, ou doentes idosos (≥ 65 anos de idade) (ver secção 4.2 e 4.8).

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

Os doentes devem ser aconselhados a notificar sintomas de depleção de volume.

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

Em doentes tratados com canagliflozina, no caso de intercorrências que possam levar à depleção de volume (tais como doença gastrointestinal), recomenda-se monitorização cuidadosa do estado do volume (ex. exame físico, medição da tensão arterial, análises laboratoriais incluindo testes da função renal), e dos eletrólitos séricos. Pode ser considerada a interrupção temporária do tratamento com canagliflozina em doentes que desenvolvem depleção de volume durante a terapêutica com

canagliflozina até esta condição ser corrigida. Em caso de interrupção, deve-se considerar uma monitorização mais frequente da glicemia.

Cetoacidose diabética

Foram notificados casos raros de cetoacidose diabética (CAD), incluindo casos de risco de vida, em ensaios clínicos e em contexto de pós-comercialização, em doentes tratados com inibidores do SGLT2, incluindo canagliflozina. Em alguns dos casos, a condição apresentada foi atípica, observando-se um aumento apenas moderado dos níveis glicémicos, abaixo de 14 mmol/L (250 mg/dl). Desconhece-se se é mais provável ocorrer CAD com doses mais elevadas de canagliflozina.

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

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

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

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

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

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

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

Hematócrito elevado

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

Idosos (> 65 anos de idade)

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

Infeções micóticas genitais

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

Insuficiência cardíaca

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

Análises laboratoriais da urina

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

Intolerância à Lactose

Os comprimidos contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Diuréticos

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

Insulina e secretagogos de insulina

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

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos na canagliflozina

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

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

Se um indutor combinado destas enzimas UGTs e de proteínas de transporte for administrado concomitantemente com canagliflozina, é apropriado efetuar a monitorização do controlo da glicemia

para avaliar a resposta à canagliflozina. Se um indutor destas enzimas UGT for administrado concomitantemente com canagliflozina, deve-se considerar o aumento da dose para 300 mg uma vez ao dia em doentes que toleram 100 mg de canagliflozina uma vez ao dia, que apresentam uma $\text{TFGe} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ou $\text{CrCl} \geq 60 \text{ ml/min}$ e necessitam de um controlo adicional da glicemia. Em doentes a tomar 100 mg de canagliflozina com uma TFGe de $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ou CrCl de 45 ml/min a $< 60 \text{ ml/min}$, que estão a receber terapêutica concomitante com um indutor da enzima UGT e que requerem controlo glicémico adicional, devem ser consideradas outras terapêuticas hipoglicemiantes (ver secção 4.2 e 4.4).

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

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

Efeitos da canagliflozina noutros medicamentos

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

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

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

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

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

Interferência fármaco/teste de laboratório

Teste 1,5-AG

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

Amamentação

Desconhece-se se a canagliflozina e/ou os seus metabolitos são excretados no leite materno humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais revelaram excreção de canagliflozina/metabolitos no leite, bem como efeitos mediados farmacologicamente na descendência em amamentação e ratos jovens expostos à canagliflozina (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para o recém-nascido/lactente. Canagliflozina não deve ser utilizada durante a amamentação.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de canagliflozina foi avaliada em 10.285 doentes com diabetes tipo 2, incluindo 3.139 doentes tratados com 100 mg de canagliflozina e 3.506 doentes tratados com 300 mg de canagliflozina, que receberam o medicamento em nove ensaios clínicos de fase 3, controlados e em dupla ocultação.

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

Tabela de reações adversas

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

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

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

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

** Ver secção 4.4.

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

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

-
- ^c A erupção cutânea inclui os termos erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea pustular e erupção cutânea vesicular.
- ^d Com base na experiência pós-comercialização com canagliflozina.
- ^e A fratura óssea foi notificada em 0,7% e 0,6% para canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 0,3% para o placebo. Para mais informações ver abaixo a secção fratura óssea
- ^f A poliúria ou polaquiúria inclui os termos poliúria, polaquiúria, urgência miccional, noctúria e aumento do volume urinário.
- ^g A candidíase vulvovaginal inclui os termos candidíase vulvovaginal, infeção micótica vulvovaginal, vulvovaginite, infeção vaginal, vulvite e infeção fúngica genital.
- ^h A balanite ou balanopostite inclui os termos balanite, balanopostite, balanite por candida e infeção fúngica genital.
- ⁱ O aumento percentual médio desde a avaliação inicial para canagliflozina 100 mg e 300 mg *versus* placebo foi respetivamente, 3,4% e 5,2% *versus* 0,9% colesterol total; 9,4% e 10,3% *versus* 4,0% colesterol HDL; 5,7% e 9,3% *versus* 1,3% colesterol LDL; 2,2% e 4,4% *versus* 0,7% colesterol não-HDL; 2,4% e 0,0% *versus* 7,6% triglicéridos.
- ^j As alterações médias no hematócrito desde a avaliação inicial foram de 2,4% e 2,5% para canagliflozina 100 mg e 300 mg respetivamente, comparado com 0,0% para o placebo.
- ^k As alterações percentuais médias da creatinina desde a avaliação inicial foram de 2,8% e 4,0% para canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 1,5 % para o placebo.
- ^l As alterações percentuais médias de azoto ureico sérico desde a avaliação inicial foram de 17,1% e 18,0% para canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 2,7% para o placebo.
- ^m As alterações percentuais médias de potássio no sangue desde a avaliação inicial foram de 0,5% e 1,0% para canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 0,6% para o placebo.
- ⁿ As alterações percentuais médias de fosfato sérico desde a avaliação inicial foram de 3,6 % e 5,1 % para canagliflozina 100 mg e 300 mg, comparado com 1,5 % para o placebo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas relacionadas com a depleção de volume

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

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

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

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

Hipoglicemia em terapêutica de associação com insulina ou secretagogos de insulina

A frequência de hipoglicemia foi baixa (aproximadamente de 4%) entre os grupos de tratamento, incluindo o placebo, quando utilizada em monoterapia ou em terapêutica de associação com a metformina. Quando canagliflozina foi associada à terapêutica com insulina, observou-se hipoglicemia

em 49,3%, 48,2% e 36,8% dos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina e placebo, respetivamente, tendo ocorrido hipoglicemia grave em 1,8%, 2,7% e 2,5% dos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina e placebo, respetivamente. Quando canagliflozina foi associado à terapêutica com sulfonilureia, observou-se hipoglicemia em 4,1%, 12,5% e 5,8% dos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina e placebo, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.5).

Infeções micóticas genitais

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

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

Infeções do trato urinário

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

Fratura óssea

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

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos de idade)

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

Doentes com compromisso renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m² ou CrCl < 60 ml/min)

Doentes com valores basais de TFGe < 60 ml/min/1,73 m² ou CrCl < 60 ml/min apresentaram uma incidência superior de reações adversas associadas a depleção de volume (ex.: tonturas posturais,

hipotensão ortostática, hipotensão) com incidências de 4,7%, 8,1% e 1,5% com 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina e placebo, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.4).

A incidência global de potássio sérico elevado foi superior em doentes com compromisso renal moderado com incidências de 7,5%, 12,3% e 8,1% com 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina e placebo, respetivamente. De um modo geral, estas elevações eram transitórias e não requereram tratamento específico.

Foram observados aumentos de 10-11% na creatinina sérica e de, aproximadamente, 12% no azoto ureico sérico com ambas as doses de canagliflozina. A proporção de doentes com maiores reduções na TFGe (> 30%) em qualquer momento durante o tratamento foi de 9,3%, 12,2% e 4,9% com 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina e placebo, respetivamente. No parâmetro de avaliação final do estudo, 3,0% dos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina, 4,0% com 300 mg de canagliflozina e 3,3% com placebo apresentaram tais reduções (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

Tratamento

Em caso de sobredosagem, é razoável utilizar as medidas de suporte habituais, por ex. remoção do material não absorvido do trato gastrointestinal, monitorização clínica e aplicação de medidas clínicas, se necessário. A canagliflozina foi removida de forma insignificante durante uma sessão de 4 horas de hemodiálise. Não é expectável que a canagliflozina seja removida por hemodiálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos usados na diabetes, outros fármacos hipoglicemiantes excluindo insulina. Código ATC: A10BX11.

Mecanismo de ação

O transportador SGLT2, expresso nos túbulos renais proximais, é responsável pela maioria da reabsorção da glicose filtrada a partir do lúmen tubular. Os doentes com diabetes têm demonstrado ter uma reabsorção renal de glicose elevada, o que pode contribuir para as concentrações sanguíneas de glicose persistentemente elevadas. A canagliflozina é um inibidor oral ativo do SGLT2. Ao inibir o SGLT2, a canagliflozina reduz a reabsorção da glicose filtrada e diminui o limiar renal de glicose (LR_g), aumentando, desta forma, a EUG e diminuindo as concentrações elevadas de glicose plasmática através deste mecanismo independente da insulina em doentes com diabetes tipo 2. A EUG aumentada com a inibição do SGLT2 também se traduz numa diurese osmótica, com o efeito diurético a originar uma redução na tensão arterial sistólica; o aumento da EUG resulta numa perda de calorías e assim numa redução do peso corporal, tal como foi demonstrado em estudos com doentes com diabetes tipo 2.

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

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

Efeitos farmacodinâmicos

Foram observadas reduções dependentes da dose no LR_G e aumentos da EUG após doses orais únicas e múltiplas de canagliflozina em doentes com diabetes tipo 2. A partir de um valor inicial de LR_G de, aproximadamente, 13 mmol/l, foi observada uma supressão máxima do LR_G médio a 24 horas com uma dose diária de 300 mg para, aproximadamente, 4 mmol/l a 5 mmol/l em doentes com diabetes tipo 2 em estudos de Fase 1, sugerindo um risco reduzido de hipoglicemia induzida pelo tratamento. As reduções no LR_G conduziram a um aumento na EUG em indivíduos com diabetes tipo 2 tratados quer com 100 mg quer com 300 mg de canagliflozina, situando-se num intervalo entre 77 g/dia e 119 g/por dia em todos os estudos de fase 1; a EUG observada traduz-se numa perda de 308 kcal/dia a 476 kcal/por dia. As reduções no LR_G e os aumentos na EUG foram mantidos durante um período de tratamento de 26 semanas em doentes com diabetes tipo 2. Foram observados aumentos moderados (geralmente < 400 ml a 500 ml) no volume diário de urina que atenuaram ao longo de vários dias de tratamento. A excreção de ácido úrico urinário aumentou de forma transitória devido à canagliflozina (aumentou em 19% comparativamente com o nível basal no dia 1 e depois atenuou para 6% no dia 2 e 1% no dia 13). Isto foi acompanhado por uma redução sustentada na concentração de ácido úrico sérico de aproximadamente 20%.

Em estudos de dose única realizados em doentes com diabetes tipo 2, o tratamento com 300 mg antes de uma refeição mista atrasou a absorção intestinal da glicose e reduziu a glicose pós-prandial através de ambos os mecanismos renais e não renais.

Eficácia e segurança clínicas

Um total de 10.285 doentes com diabetes tipo 2 participaram em nove estudos de eficácia e segurança, controlados e em dupla ocultação, realizados para avaliar os efeitos de canagliflozina no controlo da glicemia. A distribuição racial foi 72% de caucasianos, 16% de asiáticos, 4% de negros e 8% de outros grupos. 16% dos doentes eram hispânicos. Aproximadamente 58% dos doentes eram do sexo masculino. Os doentes tinham uma idade média global de 59,6 anos (desde os 21 anos até aos 96 anos), com 3.082 doentes com idade ≥ 65 anos e 510 doentes com idade ≥ 75 anos. 58% dos doentes tinham um índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². No programa de desenvolvimento clínico foram avaliados 1.085 doentes com valores basais de TFGe de 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m².

Estudos controlados com placebo

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

Tabela 2: Resultados de eficácia de estudos clínicos controlados com placebo^a

Monoterapia (26 semanas)			
	Canagliflozina		Placebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,06	8,01	7,97
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,77	-1,03	0,14
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	85,9	86,9	87,5
Alteração % em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,8	-3,9	-0,6
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	N/A ^c
Terapêutica dupla com metformina (26 semanas)			
	Canagliflozina + metformina		Placebo + metformina (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	7,94	7,95	7,96
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,79	-0,94	-0,17
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	88,7	85,4	86,7
Alteração % em relação aos valores basais (média ajustada)	-3,7	-4,2	-1,2
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Terapêutica tripla com metformina e sulfonilureia (26 semanas)			
	Canagliflozina + metformina e sulfonilureia		Placebo + metformina e sulfonilureia (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,13	8,13	8,12
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,85	-1,06	-0,13
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	93,5	93,5	90,8
Alteração % em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,1	-2,6	-0,7
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c

Terapêutica em associação com insulina^d (18 semanas)			
	Canagliflozina + insulina		Placebo + insulina (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,33	8,27	8,20
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,63	-0,72	0,01
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 97,5%)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	96,9	96,7	97,7
Alteração % em relação aos valores basais (média ajustada)	-1,8	-2,3	0,1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 97,5%)	-1,9 ^b (-2,2, -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

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

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

^c Não aplicável.

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

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

Estudos com controlo ativo

A canagliflozina foi comparada com glimepirida em terapêutica dupla com metformina e comparada com a sitagliptina em terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia (tabela 3). A dose de 100 mg de canagliflozina em terapêutica dupla com metformina produziu reduções semelhantes na HbA_{1c} relativamente ao nível basal, e a dose de 300 mg produziu reduções superiores ($p < 0,05$) na HbA_{1c} em comparação com a glimepirida, demonstrando, desta forma, a não inferioridade. Uma menor proporção de doentes em tratamento com 100 mg de canagliflozina (5,6%) e 300 mg de canagliflozina (4,9%) sofreram pelo menos um episódio/acidente de hipoglicemia durante as 52 semanas de tratamento em comparação com o grupo que recebeu a glimepirida (34,2%). Num estudo que comparou a 300 mg de canagliflozina a 100 mg de sitagliptina em terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia, canagliflozina demonstrou ser não inferior ($p < 0,05$) e uma redução superior ($p < 0,05$) da HbA_{1c} relativamente à sitagliptina. A incidência de hipoglicemia com 300 mg de canagliflozina e 100 mg de sitagliptina foi de 40,7% e 43,2%, respetivamente. Foram também observadas melhorias significativas no peso corporal e reduções da tensão arterial sistólica em comparação com a glimepirida e a sitagliptina.

Tabela 3: Resultados de eficácia de estudos clínicos com controlo ativo^a

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

Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	86,8	86,6	86,6
Alteração % em relação aos valores basais (média ajustada)	-4,2	-4,7	1,0
Diferença em relação a glimepirida (média ajustada) (IC 95%)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Em comparação com sitagliptina na forma de terapêutica tripla com metformina e sulfonilureia (52 semanas)			
	300 mg de canagliflozina + metformina e sulfonilureia (N = 377)	100 mg de Sitagliptina + metformina e sulfonilureia (N = 378)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,12	8,13	
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-1,03	-0,66	
Diferença em relação a sitagliptina (média ajustada) (IC 95%)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c	
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3	
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	87,6	89,6	
Alteração % em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,5	0,3	
Diferença em relação a sitagliptina (média ajustada) (IC 95%)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c	

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

^b $p < 0,05$.

^c Não aplicável.

^d $p < 0,001$.

Populações especiais

Em três estudos realizados em populações especiais (doentes idosos, doentes com uma TFGe de 30 ml/min/1,73 m² a < 50 ml/min/1,73 m² e doentes com ou em risco elevado de doenças cardiovasculares), canagliflozina foi associada aos atuais tratamentos estáveis para a diabetes dos doentes (dieta, monoterapia ou terapêutica em associação).

Doentes idosos

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

Doentes com TFGe de 45 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m²

Numa análise agrupada de doentes (N = 721) com uma TFGe basal de 45 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², a canagliflozina proporcionou uma redução clinicamente significativa na HbA_{1c}, em comparação com placebo, com -0,47% para 100 mg de canagliflozina e -0,52% para 300 mg de canagliflozina. Os doentes com uma TFGe basal de 45 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m² tratados com 100 mg e 300 mg de canagliflozina exibiram melhorias médias na alteração percentual do peso corporal, em comparação com o placebo, de -1,8% e -2,0%, respetivamente.

A maioria dos doentes com uma TFGe basal de 45 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m² estavam a receber insulina e/ou uma sulfonilureia (85% [614/721]). De forma consistente com o aumento esperado na hipoglicemia quando um medicamento não associado a hipoglicemia é adicionado à

insulina e/ou sulfonilureia, foi observado um aumento dos episódios/acontecimentos de hipoglicemia quando canagliflozina foi associado a insulina e/ou uma sulfonilureia (ver secção 4.8).

Glicemia em jejum

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

Glicemia pós-prandial

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

Peso corporal

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

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

Segurança cardiovascular

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

Tensão arterial

Em estudos controlados com placebo, o tratamento com 100 mg e 300 mg de canagliflozina resultou em reduções médias na tensão arterial sistólica de -3,9 mmHg e -5,3 mmHg, respetivamente, em comparação com o placebo (-0,1 mmHg) e num efeito mais reduzido na tensão arterial diastólica com alterações médias para 100 mg e 300 mg de canagliflozina de -2,1 mmHg e -2,5 mmHg,

respetivamente, em comparação com o placebo (-0,3 mmHg). Não se verificou qualquer alteração significativa na frequência cardíaca.

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

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

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamento dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com canagliflozina em um ou mais sub-grupos da população pediátrica no tratamento da diabetes tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Absorção

A biodisponibilidade oral média absoluta da canagliflozina é de, aproximadamente, 65%. A ingestão simultânea de uma refeição com alto teor em gordura com a canagliflozina não produziu efeito na farmacocinética da canagliflozina; portanto, Invokana pode ser tomado com ou sem alimentos. No entanto, tendo em consideração o potencial para reduzir as excursões da glicose plasmática pós-prandial devido ao atraso na absorção intestinal de glicose, é recomendado que Invokana seja tomado antes da primeira refeição do dia (ver secções 4.2 e 5.1).

Distribuição

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

Biotransformação

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

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

Eliminação

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

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

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

Populações especiais

Doentes com compromisso renal

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

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

A canagliflozina foi removida por hemodiálise de forma insignificante.

Doentes com compromisso hepático

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

Estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas. Não existe experiência clínica em doentes com compromisso hepático de classe Child-Pugh C (grave).

Idosos (\geq 65 anos de idade)

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

População pediátrica

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

Outras populações especiais

Farmacogenética

A UGT1A9 e UGT2B4 são ambas sujeitas a polimorfismo genético. Numa análise agrupada de dados clínicos, foram observados aumentos na AUC da canagliflozina de 26% em transportadores de UGT1A9*1/*3 e de 18% em transportadores de UGT2B4*2/*2, respetivamente. Não se espera que

estes aumentos na exposição à canagliflozina sejam clinicamente relevantes. O efeito da homozigotia (UGT1A9*3/*3, frequência < 0,1%) é provavelmente mais marcado, no entanto, não foi estudado. O sexo, raça/etnia ou índice de massa corporal não tiveram qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética da canagliflozina, tendo por base uma análise farmacocinética da população.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

Num estudo de desenvolvimento embrio-fetal realizado em ratos foram observados atrasos na ossificação dos ossos metatársicos com exposições sistêmicas 73 vezes e 19 vezes superiores às exposições das doses clínicas de 100 mg e 300 mg. Desconhece-se se os atrasos na ossificação podem ser atribuídos aos efeitos da canagliflozina na homeóstase do cálcio observados em ratos adultos. Os atrasos na ossificação foram também observados para a combinação canagliflozina e metformina, os quais foram mais proeminentes do que para a metformina isolada, com uma exposição de canagliflozina 43 e 12 vezes superior às exposições das doses clínicas de 100 mg e 300 mg.

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose anidra
Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

Revestimento por película

Álcool polivinílico
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 3350
Talco

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio.
Tamanhos de embalagem de 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 e 100 x 1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

EU/1/13/884/008 (100 comprimidos)

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

Data da primeira autorização: 15 de novembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Invokana 100 mg comprimidos revestidos por película
Invokana 300 mg comprimidos revestidos por película
canagliflozina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém canagliflozina hemi-hidratada, equivalente a 100 mg de canagliflozina.

Cada comprimido revestido por película contém canagliflozina hemi-hidratada, equivalente a 300 mg de canagliflozina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consultar o folheto informativo para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
10 x 1 comprimidos revestidos por película
30 x 1 comprimidos revestidos por película
90 x 1 comprimidos revestidos por película
100 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

invokana 100 mg
invokana 300 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Invokana 100 mg comprimidos

Invokana 300 mg comprimidos

canagliflozina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Invokana 100 mg comprimidos revestidos por película Invokana 300 mg comprimidos revestidos por película canagliflozina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Invokana e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Invokana
3. Como tomar Invokana
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Invokana
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Invokana e para que é utilizado

Invokana contém a substância ativa canagliflozina que pertence ao grupo dos medicamentos chamados “hipoglicemiantes”.

Os hipoglicemiantes são medicamentos utilizados por adultos para o tratamento da diabetes tipo 2.

Este medicamento funciona aumentando a quantidade de açúcar que é removido do seu corpo através da urina. Isto reduz a quantidade de açúcar no seu sangue.

Invokana pode ser utilizado isoladamente ou pode ser adicionado a outros medicamentos que possa estar a utilizar para tratar a diabetes tipo 2 (tais como metformina, insulina, inibidores da DPP-4 [tais como sitagliptina, saxagliptina ou linagliptina], uma sulfonilureia [tais como glimepiridina ou glipizida], ou pioglitazona) e que reduzem os níveis de açúcar no sangue. Poderá já estar a tomar um ou mais destes medicamentos para tratar a sua diabetes tipo 2.

Também é importante que continue a seguir as recomendações do seu médico ou enfermeiro sobre a dieta e exercício.

O que é a diabetes tipo 2?

A diabetes tipo 2 é uma doença na qual o corpo não produz insulina suficiente, e aquela que o corpo produz não atua bem como devia. O seu corpo também pode produzir demasiado açúcar. Quando isto acontece, o açúcar (glicose) acumula-se no sangue. Isto pode conduzir a problemas médicos graves, tais como doença cardíaca, doença renal, cegueira e amputação.

2. O que precisa de saber antes de tomar Invokana

Não tome Invokana:

- se tem alergia à canagliflozina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento, e durante o tratamento:

- acerca do que pode fazer para prevenir a desidratação
- se tem diabetes tipo 1 (o seu corpo não produz nenhuma insulina). Invokana não deve ser utilizado para tratar esta doença
- Se perder peso rapidamente, se sentir uma sensação de mal estar geral ou se se sentir doente, dor de estômago, sede excessiva, respiração rápida e profunda, confusão, sonolência ou cansaço involuntários, um cheiro doce ao respirar, um sabor doce ou metálico na boca ou um diferente odor na urina ou suor, entre em contato com um médico ou o hospital mais próximo imediatamente. Estes sintomas podem ser um sinal de "cetoacidose diabética" - um problema que você pode obter com a diabetes dado o aumento dos níveis de "corpos cetónicos" na sua urina ou sangue, detetado em testes. O risco de desenvolvimento de cetoacidose diabética pode ser aumentado em caso de jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, desidratação, redução súbita da dose de insulina, ou uma maior necessidade de insulina devido a uma grande cirurgia ou doença grave.
- se tem cetoacidose diabética (uma complicação da diabetes com níveis elevados de açúcar no sangue, perda rápida de peso, náuseas ou vômitos). Invokana não deve ser utilizado para tratar esta condição
- se tem problemas graves dos rins ou está a fazer diálise
- se tem problemas graves do fígado
- se alguma vez teve doença cardíaca grave ou se teve um AVC
- se está a tomar medicamentos para diminuir a tensão arterial (anti-hipertensores) ou se alguma vez teve tensão arterial baixa (hipotensão). É fornecida informação adicional abaixo, em "Outros medicamentos e Invokana".

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou se não tem a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

Função renal

Os seus rins serão testados através de um teste sanguíneo antes de começar a tomar e enquanto estiver a tomar este medicamento.

Glicose na urina

Devido à forma como este medicamento funciona, a sua urina pode dar um resultado positivo para o açúcar (glicose) enquanto estiver a tomar este medicamento.

Crianças e adolescentes

Invokana não é recomendado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Invokana

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto deve-se ao facto deste medicamento poder afetar a forma como outros medicamentos funcionam. Além disso, alguns medicamentos podem afetar a forma como este medicamento funciona.

Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- outros antidiabéticos - insulina ou uma sulfonilureia (tais como glimepirida ou glipizida) – o seu médico pode querer reduzir a sua dose para evitar que o seu nível de açúcar no sangue fique muito baixo (hipoglicemia)

- medicamentos usados para baixar a tensão arterial (anti-hipertensores), incluindo diuréticos (medicamentos utilizados para remover excesso de água do organismo, também conhecidos como comprimidos de água) uma vez que este medicamento também pode diminuir a tensão arterial através da remoção do excesso de água no organismo. Os possíveis sinais de perda excessiva de fluído do organismo estão listados no início da secção 4 “Efeitos secundários possíveis”
- erva de S. João (um medicamento à base de plantas para tratar a depressão)
- carbamazepina, fenitoína ou fenobarbital (medicamentos usados no controlo de convulsões)
- efavirenz ou ritonavir (medicamento utilizado no tratamento da infeção por VIH)
- rifampicina (um antibiótico utilizado no tratamento da tuberculose)
- colestiramina (um medicamento utilizado para reduzir os níveis de colesterol no sangue). Ver na secção 3, “Ao tomar este medicamento”
- digoxina ou digitoxina (medicamentos utilizados para certos problemas do coração). O nível de digoxina ou digitoxina no seu sangue poderá ter de ser verificado se tomar estes medicamentos com Invokana
- dabigatrano (medicamento para tornar o sangue fino que diminui o risco de formação de coágulos sanguíneos).

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar ou continuar a tomar este medicamento.

Invokana não deve ser utilizada durante a gravidez. Fale com o seu médico quanto à melhor forma de interromper o tratamento com Invokana e controlar o açúcar no sangue assim que souber que está grávida.

Não deve tomar Invokana se está a amamentar. Fale com o seu médico se deve parar de tomar este medicamento ou se deve parar a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Invokana tem muito pouca ou nenhuma influência sobre a capacidade de conduzir, andar de bicicleta e utilizar ferramentas ou máquinas. No entanto, foi notificada a ocorrência de tonturas ou vertigens, o que pode afetar a sua capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas.

A toma de Invokana com outros medicamentos para a diabetes denominados sulfonilureias (como a glimepirida ou glipizida) ou com a insulina, pode aumentar o risco de ter um nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia). Os sinais incluem visão turva, formigueiro nos lábios, tremores, suores, palidez, alteração do humor, ou sentir-se ansioso ou confuso. Isto pode afetar a sua capacidade de conduzir, andar de bicicleta e de usar quaisquer ferramentas ou máquinas. Fale com o seu médico assim que possível se desenvolver sinais de níveis baixos de açúcar no sangue.

Invokana contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Invokana

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto deve tomar

- A dose inicial de Invokana é de um comprimido de 100 mg por dia. O seu médico decidirá se aumenta a sua dose para 300 mg.
- O seu médico poderá limitar a dose em 100 mg se tiver problemas de rins.
- O seu médico irá prescrever a dose mais adequada para si.

Ao tomar este medicamento

- Engula o comprimido inteiro com ajuda de meio copo de água.
- Pode tomar o comprimido com ou sem alimentos. É aconselhável tomar o comprimido antes da primeira refeição do dia.
- Tente tomar o comprimido aproximadamente à mesma hora todos os dias. Isto irá ajudá-lo a lembrar-se de o tomar.
- Se o seu médico prescreveu canagliflozina juntamente com algum sequestrador dos ácidos biliares tal como a colestiramina (medicamento utilizado para baixar o colesterol) deve tomar canagliflozina pelo menos 1 hora antes ou 4 horas a 6 horas depois da toma do sequestrador dos ácidos biliares.

O seu médico pode receitar Invokana juntamente com outros medicamentos hipoglicemiantes. Lembre-se de tomar todos os medicamentos conforme o seu médico lhe disse, de modo a atingirem os melhores resultados para a sua saúde.

Dieta e exercício físico

De forma a controlar a sua diabetes, deverá continuar a seguir os conselhos do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro relativamente à dieta e ao exercício físico. Nomeadamente, se está a seguir uma dieta de controlo de peso continue a segui-la enquanto está a tomar este medicamento.

Se tomar mais Invokana do que deveria

Se tomar mais comprimidos do que deveria, fale imediatamente com o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Invokana

- Se se esqueceu de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. No entanto, se estiver quase na hora da dose seguinte, salte a dose em falta.
- Não tome uma dose a dobrar (duas doses no mesmo dia) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Invokana

Os seus níveis de açúcar no sangue podem subir se parar de tomar este medicamento. Não pare de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de tomar Invokana e consulte um médico assim que possível se tiver algum dos seguintes efeitos secundários graves:

Desidratação (pouco frequente, pode afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- perda de demasiado fluido do seu corpo (desidratação). Isto ocorre com maior frequência em idosos (75 anos ou mais), doentes com problemas de rins e em doentes que tomam diuréticos.
Possíveis sinais de desidratação:
 - sensação de cabeça leve ou tonturas
 - desmaiar ou sensação de tonturas ou desmaiar ao levantar-se.
 - boca muito seca ou pegajosa, sentir muita sede
 - sentir-se muito fraco ou cansado
 - ter pouca ou nenhuma urina
 - ter os batimentos cardíacos rápidos.

Contacte um médico ou o hospital mais próximo imediatamente, se tiver algum dos seguintes efeitos secundários:

Cetoacidose diabética (raros, pode afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

Estes são sinais de cetoacidose diabética (consulte também a secção 2, Advertências e Precauções):

- níveis aumentados de “corpos cetónicos” na sua urina ou sangue
- perda rápida de peso
- sensação de mal estar geral ou sentir-se doente
- dor de estômago
- sede excessiva
- respiração rápida e profunda
- confusão
- sonolência ou cansaço invulgares
- um cheiro doce ao respirar, um sabor doce ou metálico na boca ou um diferente odor na urina ou suor.

Isto pode ocorrer independentemente dos níveis de glicose no sangue. O médico poderá decidir interromper temporariamente ou permanentemente o tratamento com Invokana.

Fale com o seu médico assim que possível se detetar algum dos seguintes efeitos secundários:

Hipoglicemia (muito frequente, pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia) – quando toma este medicamento com insulina ou uma sulfonilureia (tal como glimepirida ou glipizida).

Possíveis sinais de níveis baixos de açúcar no sangue:

- visão turva
- formigueiro nos lábios
- tremores, suores, palidez
- mudança de humor ou sentir-se ansioso ou confuso.

O seu médico irá dizer-lhe como tratar os níveis baixos de açúcar no sangue e o que fazer se tiver qualquer um dos sinais acima descritos.

Outros efeitos secundários:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- infeção fúngica vaginal.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- erupção na pele ou vermelhidão do pénis ou do prepúcio (infeção por fungos)
- infeções do trato urinário
- alterações na micção (incluindo urinar com mais frequência ou em quantidades maiores, necessidade urgente de urinar, necessidade de urinar à noite)
- prisão de ventre
- sentir sede
- náuseas
- os testes de sangue podem demonstrar algumas alterações nos níveis de gordura do sangue (colesterol) e aumentos da quantidade de glóbulos vermelhos no seu sangue (hematócrito).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- erupção na pele ou vermelhidão na pele - isto pode causar comichão e incluir saliências, exsudado ou bolhas
- urticária
- os testes de sangue podem demonstrar alterações relacionadas com a função renal (creatinina ou ureia) ou potássio
- os testes de sangue podem demonstrar aumentos no seu nível de fosfato no sangue
- fratura óssea

- Insuficiência renal (principalmente como consequência da perda de demasiados líquidos corporais)

Desconhecido

- reação alérgica grave (pode incluir inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta que pode causar dificuldade em respirar ou engolir).

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Invokana

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize Invokana se a embalagem estiver danificada ou mostrar sinais de deterioração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Invokana

- A substância ativa é a canagliflozina.
 - Cada comprimido contém 100 mg ou 300 mg de canagliflozina.
- Os outros componentes são:
 - núcleo do comprimido: croscarmelose sódica, hidroxipropilcelulose, lactose anidra, estearato de magnésio e celulose microcristalina.
 - revestimento por película: macrogol (3350), álcool polivinílico, talco e dióxido de titânio (E171). O comprimido de 100 mg também contém óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Invokana e conteúdo da embalagem

- Invokana 100 mg em comprimidos revestidos por película (comprimidos) são amarelos, em forma de cápsula, com 11 mm de comprimento, com a gravação “CFZ” numa face e “100” na outra face.
- Invokana 300 em comprimidos revestidos por película (comprimidos) são brancos, em forma de cápsula, com 17 mm de comprimento, com a gravação “CFZ” numa face e “300” na outra face.

Invokana está disponível em blisters de PVC/alumínio destacáveis para dose unitária. Os tamanhos das embalagens são de 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 e 100 x 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {mês de AAAA}.

Outras fontes de informação

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