

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Invokana 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză 39,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Invokana este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic fiind administrat ca:

Monoterapie

În cazul în care doar prin dietă și exerciții fizice nu se obține un control glicemic adecvat la pacienții la care utilizarea de metformin este inadecvată datorită intoleranței sau contraindicațiilor.

Terapie adjuvantă

Terapie adjuvantă la alte medicamente care scad glicemia, inclusiv insulina, atunci când acestea, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic adecvat (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1 pentru date disponibile cu privire la diferite terapii adjuvante).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială recomandată de canagliflozin este de 100 mg o dată pe zi. La pacienții care tolerează canagliflozin 100mg o dată pe zi care prezintă $\text{RFGe} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sau $\text{CrCl} \geq 60 \text{ ml/min}$ și care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută la 300 mg o dată pe zi pe cale orală (vezi mai jos și pct.4.4).

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

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

Vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani)

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

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu RFGe între 60 ml/min/1,73 m² și < 90 ml/min/1,73 m² sau cu ClCr între 60 ml/min și < 90 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei.

Tratamentul cu canagliflozin nu trebuie inițiat la pacienții cu RFGe < 60 ml/min/1,73 m² sau cu ClCr < 60 ml/min. La pacienții cu toleranță la canagliflozin și cu RFGe persistent < 60 ml/min/1,73 m² sau cu ClCr 60 ml/min, doza de canagliflozin trebuie ajustată sau menținută la 100 mg o dată pe zi. Tratamentul cu canagliflozin trebuie întrerupt dacă RFGe este persistent < 45 ml/min/1,73 m² sau ClCr < 45 ml/min (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1, și 5.2).

De asemenea, canagliflozin nu trebuie utilizat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienții cu dializă, deoarece nu este de așteptat să fie eficient la aceste grupe de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

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

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

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Pentru utilizare orală

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

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Invokana nu a fost studiat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și de aceea nu este recomandat pentru utilizare la acești pacienți.

Invokana nu trebuie utilizat pentru tratamentul cetoacidozei diabetice, deoarece nu este eficient în această indicație.

Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală

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

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

Prin urmare, trebuie limitată doza de canagliflozin la 100 mg o dată pe zi la pacienții cu RFGe < 60 ml/min/1,73 m² sau cu CrCl < 60 ml/min și canagliflozin nu trebuie utilizat la pacienții cu RFGe < 45 ml/min/1,73 m² sau cu CrCl < 45 ml/min (vezi pct. 4.2). Canagliflozin nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă (RFGe < 30 ml/min/1,73 m² sau cu CrCl < 30 ml/min) sau BRST.

Se recomandă monitorizarea funcției renale, după cum urmează:

- Înainte de inițierea tratamentului cu canagliflozin și ulterior cel puțin anual (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1, și 5.2)
- Înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și ulterior periodic
- În cazul unui status al funcției renale care se apropie de insuficiența renală moderată, de cel puțin 2 ori până la 4 ori pe an. În cazul în care funcția renală scade persistent sub o valoare a RFGe de 45 ml/min/1,73 m² sau cu CrCl < 45 ml/min, tratamentul cu canagliflozin trebuie întrerupt.

Utilizarea la pacienți cu risc de reacții adverse asociate hipovolemiei

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

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

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

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

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

Cetoacidoza diabetică

În studiile clinice și după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri cu potențial letal, la pacienții tratați cu inhibitori SGLT2, inclusiv canagliflozin. În câteva cazuri, tabloul clinic a fost atipic, numai cu glicemie moderat crescută, sub 14 mmol/l (250 mg/dl). Nu se cunoaște dacă CAD este mai probabil să apară la administrarea de doze mai mari de canagliflozin.

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

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

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care sunt spitalizați pentru proceduri chirurgicale majore sau afecțiuni grave medicale acute. În ambele cazuri, tratamentul cu canagliflozin poate fi reluat după ce starea pacientului s-a stabilizat.

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

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

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

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

Creșterea hematocritului

Creșterea hematocritului a fost observată în timpul tratamentului cu canagliflozin (vezi pct. 4.8); de aceea, prudența la pacienții ce prezintă un hematocrit deja crescut este justificată.

Vârstnici (vârsta \geq 65 de ani)

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc mai mare de hipovolemie, au o probabilitate mai mare de a fi tratați cu diuretice și să aibă insuficiență renală. La pacienții cu vârsta \geq 75 de ani, a fost raportată o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate hipovolemiei (de exemplu, amețeli posturale,

hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială). În plus, la acești pacienți au fost raportate scăderi mai mari ale RFG_e (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Infecții micotice genitale

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

Insuficiență cardiacă

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

Analiza urinei în laborator

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

Intoleranța la lactoză

Comprimatele conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Diuretice

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

Insulina și secretagogii insulinei

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

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele altor medicamente asupra canagliflozin

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

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

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

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

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

Efectele canagliflozin asupra altor medicamente

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

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

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

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

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

Interacțiunea cu alte medicamente/analize de laborator

Test 1,5-AG

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date care să susțină utilizarea canagliflozin la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța canagliflozin a fost evaluată la 10285 pacienți cu diabet de tip 2, inclusiv 3139 pacienți tratați cu canagliflozin 100 mg și 3506 de pacienți tratați cu canagliflozin 300 mg, cărora li s-a administrat medicamentul în cadrul a nouă studii clinice controlate, dublu-orb, de fază 3.

Evaluarea principală a siguranței și tolerabilității s-a efectuat într-o analiză cumulată (n = 2313) a patru studii clinice controlate placebo cu durata de 26 de săptămâni (monoterapie și terapie adjuvantă la metformin, metformin și sulfoniluree, și metformin și pioglitazonă). Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în timpul tratamentului au fost hipoglicemia în asociere cu insulina sau o sulfoniluree, candidoza vulvovaginală, infecții ale căilor urinare și poliurie sau polakiurie (de exemplu, frecvență urinară). Reacțiile adverse care au condus la întreruperea tratamentului cu canagliflozin la $\geq 0,5\%$ dintre toți pacienții incluși în aceste studii au fost candidoza vulvovaginală (0,7% dintre pacientele de sex feminin) și balanita sau balanopostita (0,5% din pacienții de sex masculin). S-au efectuat analize suplimentare privind siguranța (incluzând datele pe termen lung) folosind datele ce provin din toate studiile cu canagliflozin (studiile controlate placebo și cu comparator activ) pentru a evalua reacțiile adverse raportate pentru identificarea reacțiilor adverse (vezi tabelul 1) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse din tabelul 1 se bazează pe analiza cumulată a celor patru studii clinice controlate placebo, cu durata de 26 de săptămâni (n = 2313) descrise mai sus. Acest tabel include și reacțiile adverse raportate în cadrul utilizării canagliflozin de după punerea pe piață la nivel mondial. Reacțiile

adverse enumerate în continuare sunt clasificate în funcție de frecvență și clasa de aparate, sisteme și organe (ASO). Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Lista tabelară a reacțiilor adverse (MedDRA) din studiile controlate placebo^a și din experiența de după punerea pe piață

Clasificare pe aparate, sisteme și organe Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
foarte frecvente	Hipoglicemie în contextul utilizării în asociere cu insulină sau sulfoniluree
mai puțin frecvente	Deshidratare*
rare	Cetoacidoza diabetică**
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
mai puțin frecvente	Amețeli posturale*, sincopă*
<i>Tulburări vasculare</i>	
mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială*, hipotensiune arterială ortostatică*
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
frecvente	Constipație, sete ^b , greață
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
mai puțin frecvente	Erupție cutanată tranzitorie ^c , urticarie
cu frecvență necunoscută	Angioedem ^d
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
mai puțin frecvente	Fracturi osoase ^e
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
frecvente	Poliurie sau polakiurie ^f , infecții ale tractului urinar (pielonefrita și urosepsisul au fost raportate după punerea pe piață) ^f
mai puțin frecvente	Insuficiență renală (în special în contextul depleției volemicе)
<i>Tulburări ale aparatului genital și a sânelui</i>	
foarte frecvente	Candidoză vulvovaginală** ^g
frecvente	Balanită sau balanopostită** ^h
<i>Investigații diagnostice</i>	
frecvente	Dislipidemie ^l , creșterea hematocritului** ^j
mai puțin frecvente	Creșterea creatininemiei sanguine** ^k , creșterea valorilor ureei sanguine** ^l , creșterea valorilor potasiului seric** ^m , creșterea fosfatului seric ⁿ

-
- * Asociate cu hipovolemia; vezi pct. 4.4.
- ** Vezi pct. 4.4.
- a Profilul datelor de siguranță care provin din studii pivotale individuale (inclusiv studii la pacienți cu insuficiență renală moderată; pacienți vârstnici [de ≥ 55 de ani până la ≤ 80 de ani]; pacienți cu risc CV crescut) a fost în general în concordanță cu reacțiile adverse identificate în acest tabel.
- b Setea include termenii sete, xerostomie și polidipsie.
- c Erupecia cutanată tranzitorie include termenii erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie generalizată, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculopapulară, erupție cutanată tranzitorie papulară, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, erupție cutanată tranzitorie pustulară și erupție cutanată tranzitorie veziculară.
- d Pe baza experienței de după punerea pe piață a canagliflozin.
- e Fracturi osoase au fost raportate la 0,7% și 0,6% din pacienții tratați cu canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg, comparativ cu 0,3% pentru placebo. Pentru informații suplimentare consultați punctul de mai jos privind fracturile osoase.
- f Poliuria sau polakiuria include termenii poliurie, polakiurie, imperiozitate urinară, nicturie și creșterea volumului urinar.
- g Candidoza vulvovaginală include termenii candidoză vulvovaginală, infecție micotică vulvovaginală, vulvovaginită, infecție vaginală, vulvită și infecții fungice genitale.
- h Balanita sau balanopostita include termenii balanită, balanopostită, balanită candidozică și infecții fungice genitale.
- i Creșterile medii procentuale față de inițierea tratamentului cu canagliflozin 100 mg și 300 mg comparativ cu placebo, au fost pentru colesterol total de 3,4% și 5,2% comparativ cu 0,9%; HDL-colesterol 9,4% și 10,3% comparativ cu 4,0%; LDL-colesterol 5,7% și 9,3% comparativ cu 1,3%; non-HDL-colesterol 2,2% și 4,4% comparativ cu 0,7%; trigliceride 2,4% și 0,0% comparativ cu 7,6%.
- j Variațiile medii față de inițierea tratamentului ale hematocritului au fost de 2,4% și 2,5% pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg, comparativ cu 0,0% pentru placebo.
- k Variațiile procentuale medii față de inițierea tratamentului ale creatininei au fost 2,8% și 4,0% pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg comparativ cu 1,5 % pentru placebo.
- l Variațiile procentuale medii față de inițierea tratamentului ale azotului ureic sanguin au fost 17,1% și 18,0% pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg, comparativ cu 2,7% pentru placebo.
- m Variațiile procentuale medii față de inițierea tratamentului ale potasiului seric au fost 0,5% și 1,0% pentru canagliflozin 100 mg, și, respectiv, 300 mg comparativ cu 0,6% pentru placebo.
- n Variațiile procentuale medii față de inițierea tratamentului ale fosfatului seric au fost 3,6% și 5,1% pentru canagliflozin 100 mg, și, respectiv, 300 mg comparativ cu 1,5% pentru placebo.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse asociate cu hipovolemia

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

În cadrul studiului cardiovascular dedicat, în care pacienții au fost în general mai vârstnici, cu o rată mai mare de complicații asociate diabetului, incidența reacțiilor adverse corelate cu hipovolemia a fost de 2,8% cu canagliflozin 100 mg, 4,6% cu canagliflozin 300 mg și 1,9% cu placebo.

Pentru a evalua factorii de risc pentru aceste reacții adverse, s-a efectuat o analiză cumulată de amploare (N = 9439) din opt studii clinice controlate de fază 3 care au inclus cele două doze de canagliflozin. În această analiză cumulată, la pacienții tratați cu diuretice de ansă, pacienții cu RFGe la inițiere între 30 ml/min/1,73 m² și < 60 ml/min/1,73 m², și pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani incidența acestor reacții adverse a fost în general mai ridicată. Pentru pacienții tratați cu diuretice de ansă, incidența a fost de 3,2% pentru canagliflozin 100 mg și de 8,8% pentru canagliflozin 300 mg, comparativ cu 4,7% în grupul de control. Pentru pacienții cu o valoare inițială a RFGe între 30 ml/min/1,73 m² și < 60 ml/min/1,73 m², incidența a fost de 4,8% pentru canagliflozin 100 mg și de 8,1% pentru canagliflozin 300 mg, comparativ cu 2,6% în grupul de control. La pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani, incidența a fost de 4,9% pentru canagliflozin 100 mg și de 8,7% pentru canagliflozin 300 mg, comparativ cu 2,6% în grupul de control (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În cadrul studiului cardiovascular dedicat și în analiza cumulată de amploare, întreruperile datorate reacțiilor adverse asociate hipovolemiei și reacțiilor adverse grave asociate hipovolemiei nu au fost mai crescute în cazul tratamentului cu canagliflozin.

Hipoglicemia în tratamentul de asociere cu insulina sau secretagogi ai insulinei

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

Infecții micotice genitale

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

Balanita candidozică sau balanopostita au fost raportate la 4,2% și 3,7% dintre pacienții de sex masculin tratați cu canagliflozin 100 mg și, respectiv, canagliflozin 300 mg, față de 0,6% dintre pacienții de sex masculin tratați cu placebo. Dintre pacienții de sex masculin care au urmat tratament cu canagliflozin, 0,9% dintre ei au avut mai mult de o infecție. În total, 0,5% dintre pacienții de sex masculin au întrerupt tratamentul cu canagliflozin datorită balanitei candidozice sau balanopostitei. În cazuri rare a fost raportată fimoză și în câteva cazuri s-a efectuat circumcizie (vezi pct. 4.4).

Infecții ale tractului urinar

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

Fracturi osoase

Într-un studiu cardiovascular efectuat la 4327 de pacienți diagnosticați sau cu risc crescut de afecțiuni cardiovasculare, incidența ratei fracturilor osoase a fost de 1,6, 1,6 și 1,1 la 100 pacient-ani de expunere la canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, și, respectiv, placebo, cu un dezechilibru inițial al ratei fracturilor care apar în primele 26 de săptămâni de tratament. În alte studii cu canagliflozin la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care au înrolat o populație generală cu diabet zaharat de aproximativ 5800 de pacienți, nu a fost observată nicio diferență în ceea ce privește riscul de fracturi comparativ cu grupul de control. După 104 de săptămâni de tratament, canagliflozin nu a afectat în mod negativ densitatea minerală osoasă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani)

Într-o analiză cumulată a opt studii clinice controlate placebo și activ, profilul de siguranță la pacienții vârstnici a fost, în general, în concordanță cu cel observat la pacienți mai tineri. Pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani au avut o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate hipovolemiei (cum sunt amețelile posturale, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială) cu o incidență de 4,9%, 8,7% și 2,6% pentru canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg și, respectiv, grupul de control. Scăderi ale RFGe (-3,6% și -5,2%) au fost raportate pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, canagliflozin 300 mg, comparativ cu grupul de control (-3,0%) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală (RFG_e < 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr < 60 ml/min)

Pacienții cu RFG_e la inițierea tratamentului < 60 ml/min/1,73 m² sau cu ClCr < 60 ml/min au avut o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate hipovolemiei (de exemplu, amețeli posturale, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială) cu o incidență de 4,7%, 8,1% și 1,5% pentru canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg și, respectiv, placebo (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Incidența globală a creșterii valorilor potasiului seric a fost mai mare la pacienții cu insuficiență renală moderată, cu o incidență de 7,5%, 12,3%, și 8,1% pentru canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg și respectiv placebo. În general, creșterile au fost tranzitorii și nu au necesitat tratament specific.

Cu ambele doze de canagliflozin au fost observate creșteri ale creatininei serice între 10-11% și ale BUN de aproximativ 12%. Proportia pacienților cu scăderi mai mari ale RFG_e (> 30%) în orice moment în timpul tratamentului a fost de 9,3%, 12,2% și 4,9% pentru canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg și, respectiv, placebo. La finalul studiului, 3,0% dintre pacienții tratați cu canagliflozin 100 mg, 4,0% dintre cei tratați cu canagliflozin 300 mg, și 3,3% dintre pacienții din grupul placebo prezentau astfel de scăderi (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiuniști din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

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

Terapie

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antidiabetice, alți agenți terapeutici hipoglicemianți cu excepția insulinelor. Codul ATC: A10BX11.

Mecanism de acțiune

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

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

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

Efecte farmacodinamice

După administrarea unor doze orale unice și multiple de canagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, au fost observate scăderi dependente de doză ale RT_G și creșteri ale UGE. De la o valoare de pornire a RT_G de aproximativ 13 mmol/l, supresia maximă a mediei RT_G la 24 de ore s-a observat cu doza de 300 mg pe zi, până la aproximativ 4 mmol/l - 5 mmol/l la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în studiile de fază 1, sugerând un nivel scăzut de risc pentru hipoglicemia indusă de tratament. Reducerile RT_G au condus la creșterea UGE la subiecții cu diabet zaharat de tip 2 tratați fie cu 100 mg, fie cu 300 mg de canagliflozin variind între 77 g/zi - 119 g/zi în toate studiile de fază 1; UGE observată semnificativă o pierdere între 308 kcal /zi - 476 kcal /zi. Reducerile RT_G și creșterea UGE au fost susținute pe o perioadă de dozare de 26 de săptămâni la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. S-au înregistrat creșteri moderate (în general < 400 ml -500 ml) ale volumului urinar zilnic care s-au atenuat pe parcursul mai multor zile de administrare. Excreția urinară de acid uric a fost tranzitor crescută ca urmare a administrării canagliflozin (a crescut cu 19% față de valoarea inițială în ziua 1 și apoi s-a redus la 6% în ziua 2 și la 1% în ziua 13). Acest efect a fost însoțit de o reducere susținută a concentrației serice de acid uric de aproximativ 20%.

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

Eficacitate și siguranță clinică

Un număr total de 10285 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au participat la nouă studii clinice controlate, dublu-orb, de eficacitate și siguranță, desfășurate pentru a evalua efectele Invokana asupra controlului glicemic. Distribuția rasială a fost de 72% populația albă, 16% populația asiatică, 4% populație de culoare și 8% alte grupuri. 16% dintre pacienți au fost hispanici. Aproximativ 58% dintre pacienți au fost de sex masculin. Pacienții au avut o vârstă medie generală de 59,6 de ani (interval între 21 și 96 de ani), 3082 de pacienți având vârsta ≥ 65 de ani și 510 pacienți ≥ 75 de ani. 58% dintre pacienți au avut indice de masă corporală (IMC) ≥ 30 kg/m². În cadrul programului de dezvoltare clinică, au fost evaluați 1246 de pacienți care au avut o valoare inițială a RFGe între 30 ml/min/1,73 m² și < 60 ml/min/1,73 m².

Studiile controlate placebo

Canagliflozin a fost studiat ca monoterapie, ca tratament combinat cu metformin, tratament combinat cu sulfoniluree, tratament combinat cumetformin și sulfoniluree, tratament combinat cu metformin și pioglitazonă, și ca tratament adjuvant la tratamentul cu insulină (tabelul 2). În general, Invokana a generat rezultate semnificative din punct de vedere clinic și statistic ($p < 0,001$) comparativ cu placebo în ceea ce privește controlul glicemic, inclusiv HbA_{1c}, procentul de pacienți care au obținut HbA_{1c} < 7%, modificarea față de valoarea inițială a glicemiei à jeun (GJ), și a glicemiei la două ore postprandial (PPG). În plus, s-au observat reduceri ale greutateii corporale și ale tensiunii arteriale sistolice, comparativ cu placebo.

Tabelul 2: Rezultate privind eficacitatea din studiile clinice controlate placebo^a

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

Tratament adjuvant la tratamentul cu insulină^d (18 săptămâni)			
	Canagliflozin + insulină		Placebo + insulină (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (media)	8,33	8,27	8,20
Modificarea față de valoarea inițială (media ajustată)	-0,63	-0,72	0,01
Diferență față de placebo (media ajustată) (Î 97,5%)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (media) în kg	96,9	96,7	97,7
Modificarea % față de valoarea inițială (media ajustată)	-1,8	-2,3	0,1
Diferență față de placebo (media ajustată) (Î 97,5%)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

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

^b $p < 0,001$ comparativ cu placebo.

^c Nu este cazul.

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

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

Studii controlate activ

Canagliflozin a fost evaluat în comparație cu glimepiridă ca tratament combinat cu metformin și în comparație cu sitagliptin ca tratament combinat cu metformin și sulfoniluree (tabelul 3). Canagliflozin 100 mg ca tratament combinat cu metformin a condus la reduceri similare ale HbA_{1c} față de valoarea de la inițiere, iar doza de 300 mg a generat reduceri superioare ($p < 0,05$) ale HbA_{1c} în comparație cu glimepirida, demonstrând astfel non-inferioritatea. Un procent mai mic de pacienți tratați cu canagliflozin 100 mg (5,6%) și canagliflozin 300 mg (4,9%) au înregistrat cel puțin un episod/eveniment de hipoglicemie pe parcursul celor 52 de săptămâni de tratament comparativ cu grupul tratat cu glimepiridă (34,2%). Într-un studiu în care canagliflozin 300 mg a fost comparat cu sitagliptin 100 mg ca tratament combinat cu metformin și sulfoniluree, Invokana a demonstrat non-inferioritate ($p < 0,05$) și o reducere superioară ($p < 0,05$) a HbA_{1c} comparativ cu sitagliptin. Incidența episoadelor/evenimentelor de hipoglicemie cu canagliflozin 300 mg și sitagliptin 100 mg a fost de 40,7% și respectiv 43,2%. De asemenea, s-au observat îmbunătățiri semnificative ale greutății corporale și scăderi ale tensiunii arteriale sistolice în comparație atât cu glimepirida, cât și cu sitagliptin.

Tabelul 3: Rezultate privind eficacitatea din studiile clinice controlate activ^a

Comparativ cu glimepirida ca tratament combinat cu metformin (52 de săptămâni)			
	Canagliflozin + metformin		Glimepiridă (titrată) + metformin (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (media)	7,78	7,79	7,83
Modificarea față de valoarea inițială (media ajustată)	-0,82	-0,93	-0,81
Diferență față de glimepiridă (media ajustată) (Î 95%)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c

(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (media) în kg	86,8	86,6	86,6
Modificarea % față de valoarea inițială (media ajustată)	-4,2	-4,7	1,0
Diferență față de glimepiridă (media ajustată) (Î 95%)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Comparativ cu sitagliptin ca tratament combinat cu metformin și sulfoniluree (52 de săptămâni)			
	Canagliflozin 300 mg + metformin și sulfoniluree (N = 377)		Sitagliptin 100 mg + metformin și sulfoniluree (N = 378)
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (media)	8,12		8,13
Modificarea față de valoarea inițială (media ajustată)	-1,03		-0,66
Diferență față de sitagliptin (media ajustată) (Î 95%)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	47,6		35,3
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (media) în kg	87,6		89,6
Modificarea % față de valoarea inițială (media ajustată)	-2,5		0,3
Diferență față de sitagliptin (media ajustată) (Î 95%)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/A ^c

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

^b p < 0,05.

^c Nu este cazul.

^d p < 0,001.

Categorii speciale de pacienți

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

Pacienți vârstnici

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

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

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

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

Glicemia în condiții de repaus alimentar

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

Glicemia postprandială

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

Greutatea corporală

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

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

Siguranța cardiovasculară

O meta-analiză pre-specificată, interimară s-a efectuat în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare majore adjuocate din studiile clinice de fază 2 și 3 la 9632 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, inclusiv 4327 de pacienți (44,9%) cu boli cardiovasculare sau care au avut un risc crescut de boli cardiovasculare care au participat la un studiu cardiovascular în curs de desfășurare. Rata de risc pentru criteriul compozit final principal (intervalul de timp până la evenimentul de tip deces cardiovascular, accident vascular cerebral non-fatal, infarct miocardic non-fatal și angină instabilă care necesită spitalizare) pentru canagliflozin (ambele doze cumulate) față de comparatori combinați activ și placebo a fost de 0,91 (Î 95%: 0,68; 1,22); prin urmare, nu au existat dovezi în privința creșterii riscului cardiovascular cu canagliflozin față de comparatori. Rata de risc a fost similară pentru dozele de 100 mg și 300 mg.

Tensiunea arterială

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

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

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

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Absorbție

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

Distribuție

Volumul mediu de distribuție a canagliflozin în stare de echilibru în urma unei perfuzii intravenoase unice la subiecți sănătoși a fost de 119 litri, sugerând o distribuție extensivă în țesuturi. Canagliflozin se leagă în proporție semnificativă de proteinele plasmatice (99%), în principal de albumină. Legarea de proteine este independentă de concentrațiile plasmatice ale canagliflozin. Legarea de proteinele plasmatice nu este modificată semnificativ la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Metabolizare

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

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

Eliminare

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

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

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

Categorii speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

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

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

Canagliflozin a fost îndepărtat prin hemodializă în proporție neglijabilă.

Pacienți cu insuficiență hepatică

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

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

Vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani)

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

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii pentru caracterizarea farmacocineticii canagliflozin la copii și adolescenți.

Alte categorii speciale de pacienți

Farmacogenetică

Atât UGT1A9, cât și UGT2B4 sunt supuse polimorfismului genetic. Într-o analiză cumulată a datelor clinice, creșteri ale ASC pentru canagliflozin (26% și 18%) au fost observate la subiecții cu alelele UGT1A9*3 și, respectiv, UGT2B4*2. Nu se așteaptă ca aceste creșteri ale expunerii la canagliflozin

să fie relevante clinic. Efectul caracterului homozigot (< 0,1%) este probabil mai marcat, însă nu a fost investigat.

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

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

Un studiu la șobolani tineri cărora li s-a administrat canagliflozin din ziua 21 până în ziua 90 post-natal nu a demonstrat sensibilitate crescută față de efectele observate la șobolani adulți. Cu toate acestea, dilatația pelvisului renal a fost observată cu un „No Observed Effect Level (Nivel fără efect observat)” (NOEL) la expuneri de 2,4 ori și 0,6 ori expunerile clinice la doza de 100 mg și respectiv 300 mg și nu a revenit complet în perioada de recuperare de aproximativ o lună. Modificările renale persistente la șobolanii tineri pot fi cel mai probabil atribuite capacității reduse a rinichiului în dezvoltare al șobolanului tânăr de a gestiona volumul crescut de urină determinat de canagliflozin, din moment ce maturizarea funcțională a rinichiului de șobolan continuă până la vârsta de 6 săptămâni.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză anhidră
Celuloză microcristalină
Hidroxiopropilceluloză
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

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

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/884/001 (10 comprimate)
EU/1/13/884/002 (30 comprimate)

EU/1/13/884/003 (90 comprimate)
EU/1/13/884/004 (100 comprimate)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 noiembrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Invokana 300 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză 117,78 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Invokana este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic fiind administrat ca:

Monoterapie

În cazul în care doar prin dietă și exerciții fizice nu se obține un control glicemic adecvat la pacienții la care utilizarea de metformin este inadecvată datorită intoleranței sau contraindicațiilor.

Terapie adjuvantă

Terapie adjuvantă la alte medicamente care scad glicemia, inclusiv insulina, atunci când acestea, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic adecvat (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1 pentru date disponibile cu privire la diferite terapii adjuvante).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială recomandată de canagliflozin este de 100 mg o dată pe zi. La pacienții care tolerează canagliflozin 100mg o dată pe zi care prezintă $\text{RFGe} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ sau $\text{CrCl} \geq 60 \text{ ml/min}$ și care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută la 300 mg o dată pe zi pe cale orală (vezi mai jos și pct.4.4).

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

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

Vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani)

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

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu RFGe între 60 ml/min/1,73 m² și < 90 ml/min/1,73 m² sau cu ClCr între 60 ml/min și < 90 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei.

Tratamentul cu canagliflozin nu trebuie inițiat la pacienții cu RFGe < 60 ml/min/1,73 m² sau cu ClCr < 60 ml/min. La pacienții cu toleranță la canagliflozin și cu RFGe persistent < 60 ml/min/1,73 m² sau cu ClCr 60 ml/min, doza de canagliflozin trebuie ajustată sau menținută la 100 mg o dată pe zi. Tratamentul cu canagliflozin trebuie întrerupt dacă RFGe este persistent < 45 ml/min/1,73 m² sau ClCr < 45 ml/min (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1, și 5.2).

De asemenea, canagliflozin nu trebuie utilizat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienții cu dializă deoarece nu este de așteptat să fie eficient la aceste grupe de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

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

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

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Pentru utilizare orală

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

Comprimatele trebuie înghițite întregi.

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Invokana nu a fost studiat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și de aceea nu este recomandat pentru utilizare la acești pacienți.

Invokana nu trebuie utilizat pentru tratamentul cetoacidozei diabetice, deoarece nu este eficient în această indicație.

Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală

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

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

Prin urmare, trebuie limitată doza de canagliflozin la 100 mg o dată pe zi la pacienții cu RFGe < 60 ml/min/1,73 m² sau cu CrCl < 60 ml/min și canagliflozin nu trebuie utilizat la pacienții cu RFGe < 45 ml/min/1,73 m² sau cu CrCl < 45 ml/min (vezi pct. 4.2). Canagliflozin nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă (RFGe < 30 ml/min/1,73 m² sau cu CrCl < 30 ml/min) sau BRST.

Se recomandă monitorizarea funcției renale, după cum urmează:

- Înainte de inițierea tratamentului cu canagliflozin și ulterior cel puțin anual (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1, și 5.2)
- Înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și ulterior periodic
- În cazul unui status al funcției renale care se apropie de insuficiența renală moderată, de cel puțin 2 ori până la 4 ori pe an. În cazul în care funcția renală scade persistent sub o valoare a RFGe de 45 ml/min/1,73 m² sau cu CrCl < 45 ml/min, tratamentul cu canagliflozin trebuie întrerupt.

Utilizarea la pacienți cu risc de reacții adverse asociate hipovolemiei

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

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

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

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

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

Cetoacidoza diabetică

În studiile clinice și după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri cu potențial letal, la pacienții tratați cu inhibitori SGLT2, inclusiv canagliflozin. În câteva cazuri, tabloul clinic a fost atipic, numai cu glicemie moderat crescută, sub 14 mmol/l (250 mg/dl). Nu se cunoaște dacă CAD este mai probabil să apară la administrarea de doze mai mari de canagliflozin.

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

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

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care sunt spitalizați pentru proceduri chirurgicale majore sau afecțiuni grave medicale acute. În ambele cazuri, tratamentul cu canagliflozin poate fi reluat după ce starea pacientului s-a stabilizat.

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

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

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

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

Creșterea hematocritului

Creșterea hematocritului a fost observată în timpul tratamentului cu canagliflozin (vezi pct. 4.8); de aceea, prudența la pacienții ce prezintă un hematocrit deja crescut este justificată.

Vârstnici (cu vârsta \geq 65 de ani)

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc mai mare de hipovolemie, au o probabilitate mai mare de a fi tratați cu diuretice și să aibă insuficiență renală. La pacienții cu vârsta \geq 75 de ani, a fost raportată o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate hipovolemiei (de exemplu, amețeli posturale,

hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială). În plus, la acești pacienți au fost raportate scăderi mai mari ale RFG_e (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Infecții micotice genitale

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

Insuficiență cardiacă

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

Analiza urinei în laborator

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

Intoleranța la lactoză

Comprimatele conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Diuretice

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

Insulina și secretagogii insulinei

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

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele altor medicamente asupra canagliflozin

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

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

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

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

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

Efectele canagliflozin asupra altor medicamente

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

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

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

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

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

Interacțiunea cu alte medicamente/analize de laborator

Test 1,5-AG

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date care să susțină utilizarea canagliflozin la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța canagliflozin a fost evaluată la 10285 pacienți cu diabet de tip 2, inclusiv 3139 pacienți tratați cu canagliflozin 100 mg și 3506 de pacienți tratați cu canagliflozin 300 mg, cărora li s-a administrat medicamentul în cadrul a nouă studii clinice controlate, dublu-orb, de fază 3.

Evaluarea principală a siguranței și tolerabilității s-a efectuat într-o analiză cumulată (n = 2313) a patru studii clinice controlate placebo cu durata de 26 de săptămâni (monoterapie și terapie adjuvantă la metformin, metformin și sulfoniluree, și metformin și pioglitazonă). Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în timpul tratamentului au fost hipoglicemia în asociere cu insulina sau o sulfoniluree, candidoza vulvovaginală, infecții ale căilor urinare și poliurie sau polakiurie (de exemplu, frecvență urinară). Reacțiile adverse care au condus la întreruperea tratamentului cu canagliflozin la $\geq 0,5\%$ din toți pacienții incluși în aceste studii au fost candidoza vulvovaginală (0,7% dintre pacientele de sex feminin) și balanita sau balanopostita (0,5% din pacienții de sex masculin). S-au efectuat analize suplimentare privind siguranța (incluzând datele pe termen lung) folosind datele ce provin din toate studiile cu canagliflozin (studiile controlate placebo și cu comparator activ) pentru a evalua reacțiile adverse raportate pentru identificarea reacțiilor adverse (vezi tabelul 1) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse din tabelul 1 se bazează pe analiza cumulată a celor patru studii clinice controlate placebo, cu durata de 26 de săptămâni (n = 2313) descrise mai sus. Acest tabel include și reacțiile adverse raportate în cadrul utilizării canagliflozin de după punerea pe piață la nivel mondial. Reacțiile

adverse enumerate în continuare sunt clasificate în funcție de frecvență și clasa de aparate, sisteme și organe (ASO). Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Lista tabelară a reacțiilor adverse (MedDRA) din studiile controlate placebo^a și din experiența de după punerea pe piață

Clasificare pe aparate, sisteme și organe Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
foarte frecvente	Hipoglicemie în contextul utilizării în asociere cu insulina sau o sulfoniluree
mai puțin frecvente	Deshidratare*
rare	Cetoacidoza diabetică**
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
mai puțin frecvente	Amețeli posturale*, sincopă*
<i>Tulburări vasculare</i>	
mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială*, hipotensiune arterială ortostatică*
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
frecvente	Constipație, sete ^b , greață
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
mai puțin frecvente	Erupție cutanată tranzitorie ^c , urticarie
cu frecvență necunoscută	Angioedem ^d
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
mai puțin frecvente	Fracturi osoase ^e
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
frecvente	Poliurie sau polakiurie ^f , infecții ale tractului urinar (pielonefrita și urosepsisul au fost raportate după punerea pe piață)
mai puțin frecvente	Insuficiență renală (în special în contextul depleției volumice)
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	
foarte frecvente	Candidoză vulvovaginală** ^g
frecvente	Balanită sau balanopostită** ^h
<i>Investigații diagnostice</i>	
frecvente	Dislipidemie ^j , creșterea hematocritului** ^j
mai puțin frecvente	Creșterea creatininemiei sanguine** ^k , creșterea valorilor ureei sanguine** ^l , creșterea valorilor potasiului seric** ^m , creșterea fosfatului seric ⁿ

-
- * Asociate cu hipovolemia; vezi pct. 4.4.
- ** Vezi pct. 4.4.
- a Profilul datelor de siguranță care provin din studii pivotale individuale (inclusiv studii la pacienți cu insuficiență renală moderată; pacienți vârstnici [de ≥ 55 de ani până la ≤ 80 de ani]; pacienți cu risc CV crescut) a fost în general în concordanță cu reacțiile adverse identificate în acest tabel.
- b Setea include termenii sete, xerostomie și polidipsie.
- c Eruptia cutanată tranzitorie include termenii erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie generalizată, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculopapulară, erupție cutanată tranzitorie papulară, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, erupție cutanată tranzitorie pustulară și erupție cutanată tranzitorie veziculară.
- d Pe baza experienței de după punerea pe piață a canagliflozin
- e Fracturi osoase au fost raportate la 0,7% și 0,6% din pacienții tratați cu canagliflozin 100 mg și respectiv 300 mg, comparativ cu 0,3% pentru placebo. Pentru informații suplimentare consultați punctul de mai jos privind fracturile osoase.
- f Poliuria sau polakiuria include termenii poliurie, polakiurie, imperiozitate urinară, nocturie și creșterea volumului urinar.
- g Candidoza vulvovaginală include termenii candidoză vulvovaginală, infecție micotică vulvovaginală, vulvovaginită, infecție vaginală, vulvită și infecții fungice genitale.
- h Balanita sau balanopostita include termenii balanită, balanopostită, balanită candidozică și infecții fungice genitale.
- i Creșterile medii procentuale față de inițierea tratamentului cu canagliflozin 100 mg și 300 mg comparativ cu placebo, au fost colesterol total 3,4% și 5,2% comparativ 0,9%; HDL-colesterol 9,4% și 10,3% comparativ 4,0%; LDL-colesterol 5,7% și 9,3% comparativ 1,3%; non-HDL-colesterol 2,2% și 4,4% comparativ 0,7%; trigliceride 2,4% și 0,0% comparativ 7,6%.
- j Variațiile medii față de inițierea tratamentului ale hematocritului au fost de 2,4% și 2,5% pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg, comparativ cu 0,0% pentru placebo.
- k Variațiile procentuale medii față de inițierea tratamentului ale creatininei au fost 2,8% și 4,0% pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg comparativ cu 1,5 % pentru placebo.
- l Variațiile procentuale medii față de inițierea tratamentului ale azotului ureic sanguin au fost 17,1% și 18,0% pentru canagliflozin 100 mg și, respectiv, 300 mg, comparativ cu 2,7% pentru placebo.
- m Variațiile procentuale medii față de inițierea tratamentului ale potasiului seric au fost 0,5% și 1,0% pentru canagliflozin 100 mg, și, respectiv, 300 mg comparativ cu 0,6% pentru placebo.
- n Variațiile procentuale medii față de inițierea tratamentului ale fosfatului seric au fost 3,6% și 5,1% pentru canagliflozin 100 mg, și, respectiv, 300 mg comparativ cu 1,5% pentru placebo.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse asociate cu hipovolemia

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

În cadrul studiului cardiovascular dedicat, în care pacienții au fost în general mai vârstnici, cu o rată mai mare de complicații asociate diabetului, incidența reacțiilor adverse corelate cu hipovolemia a fost de 2,8% cu canagliflozin 100 mg, 4,6% cu canagliflozin 300 mg și 1,9% cu placebo.

Pentru a evalua factorii de risc pentru aceste reacții adverse, s-a efectuat o analiză cumulată de amploare (N = 9439) din opt studii clinice controlate de fază 3 care au inclus cele două doze de canagliflozin. În această analiză cumulată, la pacienții tratați cu diuretice de ansă, pacienții cu RFGe la inițiere între 30 ml/min/1,73 m² și < 60 ml/min/1,73 m², și pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani incidența acestor reacții adverse a fost în general mai ridicată. Pentru pacienții tratați cu diuretice de ansă, incidența a fost de 3,2% pentru canagliflozin 100 mg și de 8,8% pentru canagliflozin 300 mg, comparativ cu 4,7% în grupul de control. Pentru pacienții cu o valoare inițială RFGe între 30 ml/min/1,73 m² și < 60 ml/min/1,73 m², incidența a fost de 4,8% pentru canagliflozin 100 mg și de 8,1% pentru canagliflozin 300 mg, comparativ cu 2,6% în grupul de control. La pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani, incidența a fost de 4,9% pentru canagliflozin 100 mg și de 8,7% pentru canagliflozin 300 mg, comparativ cu 2,6% în grupul de control (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În cadrul studiului cardiovascular dedicat și în analiza cumulată de amploare, întreruperile datorate reacțiilor adverse asociate hipovolemiei și reacțiilor adverse grave asociate hipovolemiei nu au fost mai mari în cazul tratamentului cu canagliflozin.

Hipoglicemia în tratamentul de asociere cu insulina sau secretagog ai insulinei

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

Infecții micotice genitale

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

Balanita candidozică sau balanopostita au fost raportate la 4,2% și 3,7% dintre pacienții de sex masculin tratați cu canagliflozin 100 mg și respectiv canagliflozin 300 mg, față de 0,6% dintre pacienții de sex masculin tratați cu placebo. Dintre pacienții de sex masculin care au urmat tratament cu canagliflozin, 0,9% dintre ei au avut mai mult de o infecție. În total, 0,5% dintre pacienții de sex masculin au întrerupt tratamentul cu canagliflozin datorită balanitei candidozice sau balanopostitei. În cazuri rare a fost raportată fimoză și în câteva cazuri s-a efectuat circumcizie (vezi pct. 4.4).

Infecții ale tractului urinar

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

Fracturi osoase

Într-un studiu cardiovascular efectuat la 4327 de pacienți diagnosticați sau cu risc crescut de afecțiuni cardiovasculare, incidența ratei fracturilor osoase a fost de 1,6, 1,6 și 1,1 la 100 pacient-ani de expunere la canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, și, respectiv, placebo, cu un dezechilibru inițial al ratei fracturilor care apar în primele 26 de săptămâni de tratament. În alte studii cu canagliflozin la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care au înrolat o populație generală cu diabet zaharat de aproximativ 5800 de pacienți, nu a fost observată nicio diferență în ceea ce privește riscul de fracturi comparativ cu grupul de control. După 104 de săptămâni de tratament, canagliflozin nu a afectat în mod negativ densitatea minerală osoasă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani)

Într-o analiză cumulată a opt studii clinice controlate placebo și cu control activ, profilul de siguranță la pacienții vârstnici a fost, în general, în concordanță cu cel observat la pacienți mai tineri. Pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani au avut o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate hipovolemiei (cum sunt amețelile posturale, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială) cu o incidență de 4,9%, 8,7% și 2,6% pentru canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg și respectiv grupul de control. Scăderi ale RFGe (-3,6% și -5,2%) au fost raportate pentru canagliflozin 100 mg și respectiv canagliflozin 300 mg, comparativ cu grupul de control (-3,0%) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală (RFG_e < 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr < 60 ml/min)

Pacienții cu RFG_e la inițierea tratamentului < 60 ml/min/1,73 m² sau cu ClCr < 60 ml/min au avut o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate cu hipovolemiei (de exemplu, amețeli posturale, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială) cu o incidență de 4,7%, 8,1% și 1,5% pentru canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg și respectiv placebo (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Incidența globală a creșterii valorilor potasiului seric a fost mai mare la pacienți cu insuficiență renală moderată, cu o incidență de 7,5%, 12,3%, și 8,1% pentru canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg și respectiv placebo. În general, creșterile au fost tranzitorii și nu au necesitat tratament specific.

Cu ambele doze de canagliflozin au fost observate creșteri ale creatininei serice între 10-11% și ale BUN de aproximativ 12%. Procentul de pacienți cu scăderi mai mari ale RFG_e (> 30%) în orice moment în timpul tratamentului a fost de 9,3%, 12,2% și 4,9% pentru canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg și, respectiv placebo. La finalul studiului, 3,0% dintre pacienții tratați cu canagliflozin 100 mg, 4,0% dintre cei tratați cu canagliflozin 300 mg, și 3,3% dintre pacienții din grupul placebo prezentau astfel de scăderi (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiuniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

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

Terapie

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antidiabetice, alți agenți terapeutici hipoglicemianți cu excepția insulinelor. Codul ATC: A10BX11.

Mecanism de acțiune

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

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

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

Efecte farmacodinamice

După administrarea unor doze orale unice și multiple de canagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, au fost observate scăderi dependente de doză ale RT_G și creșteri ale UGE. De la o valoare de pornire a RT_G de aproximativ 13 mmol/l, supresia maximă a mediei RT_G la 24 de ore s-a observat cu doza de 300 mg pe zi, până la aproximativ 4 mmol/l - 5 mmol/l la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în studiile de fază 1, sugerând un nivel scăzut de risc pentru hipoglicemia indusă de tratament. Reducerile RT_G au condus la creșterea UGE la subiecții cu diabet zaharat de tip 2 tratați fie cu 100 mg fie cu 300 mg de canagliflozin variind între 77 g/zi - 119 g/zi în toate studiile de fază 1; UGE observată semnificativă o pierdere între 308 kcal /zi -476 kcal /zi. Reducerile RT_G și creșterea UGE au fost susținute pe o perioadă de dozare de 26 de săptămâni la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. S-au înregistrat creșteri moderate (în general < 400 ml -500 ml) ale volumului urinar zilnic care s-au atenuat pe parcursul mai multor zile de administrare. Excreția urinară de acid uric a fost tranzitor crescută ca urmare a administrării canagliflozin (a crescut cu 19% față de valoarea inițială în ziua 1 și apoi s-a redus la 6% în ziua 2 și la 1% în ziua 13). Acest efect a fost însoțit de o reducere susținută a concentrației serice de acid uric de aproximativ 20%.

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

Eficacitate și siguranță clinică

Un număr total de 10285 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au participat la nouă studii clinice controlate, dublu-orb, de eficacitate și siguranță, desfășurate pentru a evalua efectele Invokana asupra controlului glicemic. Distribuția rasială a fost de 72% populația albă, 16% populația asiatică, 4% populație de culoare și 8% alte grupuri. 16% dintre pacienți au fost hispanici. Aproximativ 58% dintre pacienți au fost de sex masculin. Pacienții au avut o vârstă medie generală de 59,6 de ani (interval între 21 și 96 ani), 3082 de pacienți având vârsta ≥ 65 de ani și 510 pacienți ≥ 75 de ani. 58% dintre pacienți au avut indice de masă corporală (IMC) ≥ 30 kg/m². În cadrul programului de dezvoltare clinică, au fost evaluați 1246 de pacienți care au avut o valoare inițială a RFGe între 30 ml/min/1,73 m² și < 60 ml/min/1,73 m².

Studiile controlate placebo

Canagliflozin a fost studiat ca monoterapie, ca tratament combinat cu metformin, tratament combinat cu sulfoniluree, tratament combinat cu metformin și o sulfoniluree, tratament combinat cu metformin și pioglitazonă, și ca tratament combinat la tratamentul cu insulină (tabelul 2). În general, Invokana a generat rezultate semnificative din punct de vedere clinic și statistic ($p < 0,001$) comparativ cu placebo în ceea ce privește controlul glicemic, inclusiv HbA_{1c}, procentul de pacienți care au obținut HbA_{1c} < 7%, modificarea față de valoarea inițială a glicemiei à jeun (GJ), și a glicemiei la două ore postprandial (PPG). În plus, s-au observat reduceri ale greutateii corporale și ale tensiunii arteriale sistolice, comparativ cu placebo.

Tabelul 2: Rezultate privind eficacitatea din studiile clinice controlate placebo^a

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

Tratament adjuvant la tratamentul cu insulină^d (18 săptămâni)			
	Canagliflozin + insulină		Placebo + insulină (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (media)	8,33	8,27	8,20
Modificarea față de valoarea inițială (media ajustată)	-0,63	-0,72	0,01
Diferență față de placebo (media ajustată) (Î 97,5%)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (media) în kg	96,9	96,7	97,7
Modificarea față de valoarea inițială (media ajustată)	-1,8	-2,3	0,1
Diferență față de placebo (media ajustată) (Î 97,5%)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

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

^b $p < 0,001$ comparativ cu placebo.

^c Nu este cazul.

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

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

Studii controlate activ

Canagliflozin a fost evaluat în comparație cu glimepiridă ca tratament combinat cu metformin și în comparație cu sitagliptin ca tratament combinat cu metformin și o sulfoniluree (tabelul 3).

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

Tabelul 3: Rezultate privind eficacitatea din studiile clinice controlate activ^a

Comparativ cu glimepirida ca tratament combinat cu metformin (52 de săptămâni)			
	Canagliflozin + metformin		Glimepiridă (titrată) + metformin (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (media)	7,78	7,79	7,83
Modificarea față de valoarea inițială (media ajustată)	-0,82	-0,93	-0,81
Diferență față de glimepiridă (media ajustată) (Î 95%)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c

(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (media) în kg	86,8	86,6	86,6
Modificarea % față de valoarea inițială (media ajustată)	-4,2	-4,7	1,0
Diferență față de glimepiridă (media ajustată) (Î 95%)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Comparativ cu sitagliptin ca tratament combinat cu metformin și sulfoniluree (52 de săptămâni)			
	Canagliflozin 300 mg + metformin și sulfoniluree (N = 377)		Sitagliptin 100 mg + metformin și sulfoniluree (N = 378)
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială (media)	8,12		8,13
Modificarea față de valoarea inițială (media ajustată)	-1,03		-0,66
Diferență față de sitagliptin (media ajustată) (Î 95%)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A ^c
(%) de pacienți care obțin HbA_{1c} < 7%	47,6		35,3
Greutatea corporală			
Valoarea inițială (media) în kg	87,6		89,6
Modificarea % față de valoarea inițială (media ajustată)	-2,5		0,3
Diferență față de sitagliptin (media ajustată) (Î 95%)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/A ^c

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

^b p < 0,05.

^c Nu este cazul.

^d p < 0,001.

Categorii speciale de pacienți

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

Pacienți vârstnici

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

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

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

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

Glicemia în condiții de repaus alimentar

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

Glicemia postprandială

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

Greutatea corporală

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

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

Siguranta cardiovasculară

O meta-analiză pre-specificată, interimară s-a efectuat în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare majore adjudecate din studiile clinice de fază 2 și 3 la 9632 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, inclusiv 4327 de pacienți (44,9%) cu boli cardiovasculare sau care au avut un risc crescut de boli cardiovasculare care au participat la un studiu cardiovascular în curs de desfășurare. Rata de risc pentru criteriul compozit final principal (intervalul de timp până la evenimentul de tip deces cardiovascular, accident vascular cerebral non-fatal, infarct miocardic non-fatal și angină instabilă care necesită spitalizare) pentru canagliflozin (ambele doze cumulate) față de comparatori combinați activ și placebo a fost de 0,91 (Î 95%: 0,68; 1,22); prin urmare, nu au existat dovezi în privința creșterii riscului cardiovascular cu canagliflozin față de comparatori. Rata de risc a fost similară pentru dozele de 100 mg și 300 mg.

Tensiunea arterială

În cadrul studiilor controlate placebo, tratamentul cu canagliflozin 100 mg și 300 mg a avut ca rezultat reduceri medii ale tensiunii arteriale sistolice de -3,9 mmHg și respectiv -5,3 mmHg, în comparație cu

placebo (-0,1 mmHg) și un efect mai mic asupra tensiunii arteriale diastolice cu o modificare medie de -2,1 mmHg și -2,5 mmHg pentru canagliflozin 100 mg și respectiv 300 mg, comparativ cu placebo (-0,3 mmHg). Nu a existat nicio modificare notabilă a ritmului cardiac.

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

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

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Absorbție

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

Distribuție

Volumul mediu de distribuție a canagliflozin în stare de echilibru în urma unei perfuzii intravenoase unice la subiecți sănătoși a fost de 119 litri, sugerând o distribuție extensivă în țesuturi. Canagliflozin se leagă în proporție semnificativă de proteinele plasmatiche (99%), în principal de albumină. Legarea de proteine este independentă de concentrațiile plasmatiche ale canagliflozin. Legarea de proteinele plasmatiche nu este modificată semnificativ la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Metabolizare

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

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

Eliminare

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

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

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

Categorii speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

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

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

Canagliflozin a fost îndepărtat prin hemodializă în proporție neglijabilă.

Pacienți cu insuficiență hepatică

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

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

Vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani)

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

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii pentru caracterizarea farmacocineticii canagliflozin la copii și adolescenți.

Alte categorii speciale de pacienți

Farmacogenetică

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

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

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

Un studiu la șobolani tineri cărora li s-a administrat canagliflozin din ziua 21 până în ziua 90 post-natal nu a demonstrat sensibilitate crescută față de efectele observate la șobolani adulți. Cu toate acestea, dilatația pelvisului renal a fost observată cu un „No Observed Effect Level (Nivel fără efect observat)” (NOEL) la expuneri de 2,4 ori și 0,6 ori expunerile clinice la doza de 100 mg și respectiv 300 mg și nu a revenit complet în perioada de recuperare de aproximativ o lună. Modificările renale persistente la șobolani tineri pot fi cel mai probabil atribuite capacității reduse a rinichiului în dezvoltare al șobolanului tânăr de a gestiona volumul crescut de urină determinat de canagliflozin, așa cum maturizarea funcțională a rinichiului de șobolan continuă de la vârsta de până 6 săptămâni.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză anhidră
Celuloză microcristalină
Hidroxipropilceluloză
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Polivinil alcool
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3350
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/884/005 (10 comprimate)
EU/1/13/884/006 (30 comprimate)

EU/1/13/884/007 (90 comprimate)
EU/1/13/884/008 (100 comprimate)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 noiembrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

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

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în termen de 6 luni de la autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

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

• Planul de management al riscului (PMR)

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Invokana 100 mg comprimate filmate
Invokana 300 mg comprimate filmate
canagliflozin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un comprimat de 100 mg conține canagliflozin hemihidrat, echivalent cu canagliflozin 100 mg.
Un comprimat de 300 mg conține canagliflozin hemihidrat, echivalent cu canagliflozin 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

invokana 100 mg
invokana 300 mg

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

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Invokana 100 mg comprimate
Invokana 300 mg comprimate
canagliflozin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Invokana 100 mg comprimate filmate

Invokana 300 mg comprimate filmate

canagliflozin

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

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

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

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Invokana și pentru ce se utilizează

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

„Medicamentele care scad glucoza din sânge” sunt medicamente folosite de adulți în tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

Acest medicament acționează prin creșterea cantității de zahăr eliminat din organism în urină. Astfel se reduce cantitatea de zahăr din sânge.

Invokana se poate utiliza singur sau împreună cu alte medicamente pe care le puteți folosi în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 (precum metformin, insulină, un inhibitor de DPP-4 [precum sitagliptin, saxagliptin, sau linagliptin], o sulfoniluree [precum glimepiridă sau glipizidă], sau pioglitazonă) care scad concentrația de zahăr din sânge. Este posibil ca deja să luați unul sau mai multe din aceste medicamente ca parte a tratamentului pentru diabet de tip 2.

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

Ce este diabetul zaharat de tip 2?

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

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Invokana

Nu luați Invokana:

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

Atenționări și precauții Înainte să luați acest medicament și în timpul tratamentului, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- despre ceea ce puteți face pentru a preveni deshidratarea
- dacă aveți diabet zaharat tip 1 (organismul dumneavoastră nu produce deloc insulină). Invokana nu trebuie utilizat în tratamentul acestei afecțiuni
- dacă vă confrunțați cu o pierdere rapidă în greutate, stare de rău sau vărsături, dureri abdominale, sete excesivă, respirație rapidă și profundă, confuzie, somnolență sau oboseală neobișnuită, respirație cu miros dulceag, gust dulce sau metalic în gură, sau modificarea mirosului urinei sau transpirației, adresați-vă imediat unui medic sau prezentați-vă la cel mai apropiat spital. Aceste simptome pot fi un semn de „cetoacidoză diabetică” - o problemă ce poate apărea în cazul diabetului din cauza creșterii concentrației de „corpi cetonic” în urină sau sânge, creștere observată la analize. Riscul de a dezvolta cetoacidoză diabetică poate crește în condiții de repaus alimentar prelungit, consum excesiv de alcool etilic, deshidratare, reducerea bruscă a dozei de insulină, sau creșterea necesarului de insulină din cauza unei intervenții chirurgicale majore sau a unor boli grave.
- dacă aveți cetoacidoză diabetică (o complicație a diabetului cu concentrații crescute de zahăr în sânge, pierdere rapidă în greutate, greață sau vărsături). Invokana nu trebuie utilizat în tratamentul acestei afecțiuni
- dacă aveți probleme renale severe sau dacă faceți dializă
- dacă aveți probleme hepatice severe
- dacă ați avut vreodată boli de inimă grave sau dacă ați avut un accident cerebral vascular
- dacă sunteți în tratament cu medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale (anti-hipertensive) sau dacă ați avut vreodată tensiune arterială mică (hipotensiune). Găsiți mai multe informații la punctul „Invokana împreună cu alte medicamente”.

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

Funcția renală

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

Glucoza urinară

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

Copii și adolescenți

Invokana nu este recomandat la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

Invokana împreună cu alte medicamente

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

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

- alte antidiabetice - insulină sau o sulfoniluree (precum glimepiridă sau glipizidă) – medicul dumneavoastră ar putea decide să vă reducă doza pentru a evita ca valorile de zahăr din sânge să scadă prea mult (hipoglicemie)

- medicamente utilizate pentru scăderea valorilor tensiunii arteriale (anti-hipertensive), inclusiv diuretice (medicamente folosite pentru a elimina cantitățile excesive de apă din organism, cunoscute și ca medicamente pentru eliminarea apei) deoarece și acest medicament poate determina scăderea tensiunii arteriale prin eliminarea cantităților prea mari de apă din organism. Semnele posibile ale eliminării unei cantități excesive de lichide din organism sunt enumerate la începutul pct. 4 „Reacții adverse posibile”.
- sunătoare (un remediu din plante pentru tratamentul depresiei)
- carbamazepină, fenitoină sau fenobarbital (medicamente folosite pentru a controla crizele convulsive)
- efavirenz sau ritonavir (un medicament folosit în tratamentul infecției HIV)
- rifampicină (un antibiotic folosit în tratamentul tuberculozei)
- colestiramină (un medicament utilizat pentru scăderea valorilor de colesterol din sânge). Vezi pct. 3, „Cum să luați acest medicament”.
- digoxină sau digitoxină (medicamente folosite pentru anumite probleme de inimă). Poate fi necesară verificarea concentrației de digoxină sau de digitoxină din sânge dacă sunt luate împreună cu Invokana.
- dabigatran (medicament anticoagulant care reduce riscul de formare a cheagurilor de sânge).

Sarcina și alăptarea

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

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Administrarea Invokana împreună cu alte medicamente pentru diabet numite sulfoniluree (cum sunt glimepirida sau glipizida) sau insulina poate crește riscul de scădere a concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemie). Semnele includ vedere încețoșată, furnicături la nivelul buzelor, tremurături, transpirație, paloare, schimbare a dispoziției, sau o stare de anxietate sau confuzie. Acest lucru poate afecta capacitatea de a conduce, de a merge cu bicicleta și de a folosi orice unelte sau utilaje. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți orice semne de scădere a valorilor glicemiei.

Invokana conține lactoză

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

3. Cum să luați Invokana

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

Cât trebuie să luați

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

- Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza adecvată pentru dumneavoastră.

Utilizarea acestui medicament

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

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

Dietă și exerciții fizice

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

Dacă luați mai mult Invokana decât trebuie

Dacă luați mai mult decât trebuie din acest medicament, adresați-vă imediat unui medic.

Dacă uitați să luați Invokana

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

Dacă încetați să luați Invokana

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

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

4. Reacții adverse posibile

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

Dacă aveți oricare din următoarele reacții adverse grave opriți administrarea Invokana și adresați-vă imediat unui medic:

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

- eliminarea unei cantități mari de lichide din organism (deshidratare). Aceasta apare mai des la persoanele vârstnice (cu vârsta de 75 de ani și peste), la persoanele cu probleme de rinichi și la persoanele care iau diuretice (pastile pentru eliminarea apei).
Următoarele sunt posibile semne ale deshidratării:
 - senzație de confuzie sau amețală
 - leșin sau stare de amețală sau de leșin când vă ridicați în picioare
 - senzație de gură foarte uscată sau lipicioasă, senzație pronunțată de sete
 - stare de slăbiciune sau oboseală
 - eliminarea unei cantități reduse de urină sau absența urinării
 - bătăi rapide ale inimii.

Adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital dacă aveți oricare din următoarele reacții adverse:

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

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

- creșterea nivelului de „corpi cetonic” în urină sau sânge
- pierdere rapidă în greutate
- stare de rău sau vărsături
- dureri abdominale
- sete excesivă
- respirație rapidă și profundă
- confuzie
- somnolență sau oboseală neobișnuită
- respirație cu miros dulceag, gust dulce sau metalic în gură, sau modificarea mirosului urinei sau transpirației.

Aceasta poate apare indiferent de nivelul glicemiei. Medicul poate decide să oprească temporar sau permanent tratamentul cu Invokana.

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

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

Următoarele sunt posibile semne ale hipoglicemiei:

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

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

Alte reacții adverse:

Foarte frecvente

- candidoză vaginală.

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

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

Mai puțin frecvente

- erupții pe piele sau înroșirea pielii – aceasta poate fi însoțită de mâncărimi și prezenta papule, eliberare de lichid sau vezicule
- urticarie
- este posibil ca rezultatele testelor de sânge să indice modificări ale funcției renale (creatinină și uree) sau potasiului
- este posibil ca rezultatele testelor de sânge să indice creșteri ale concentrației fosfatului
- fracturi osoase
- insuficiență renală (mai ales ca o consecință a pierderii unei cantități crescute de lichid din corpul dumneavoastră)

Cu frecvență necunoscută

- reacție alergică gravă (poate include umflarea feței, a buzelor, gurii, limbii sau gâtului ce poate conduce la dificultăți de respirație sau de înghițire)

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Invokana

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Invokana

- Substanța activă este canagliflozin.
 - Fiecare comprimat conține canagliflozin 100 mg sau 300 mg
- Celelalte componente sunt:
 - nucleul comprimatului: croscarmeloză sodică, hidroxipropilceluloză, lactoză anhidră, stearat de magneziu și celuloză microcristalină
 - filmul comprimatului: macrogol (3350), alcool polivinilic, talc, și dioxid de titan (E171). Comprimatele de 100 mg conțin de asemenea oxid galben de fier (E172).

Cum arată Invokana și conținutul ambalajului

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

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

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Belgium

Fabricantul

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Janssen-Cilag AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatún 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
Strada 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

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Alte surse de informații

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