

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Invokana 100 mg comprimidos recubiertos con película

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

#### *Excipiente(s) con efecto conocido*

Cada comprimido contiene 39,26 mg de lactosa.

### Invokana 300 mg comprimidos recubiertos con película

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

#### *Excipiente(s) con efecto conocido*

Cada comprimido contiene 117,78 mg de lactosa.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

### Invokana 100 mg comprimidos recubiertos con película

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

### Invokana 300 mg comprimidos recubiertos con película

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

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Invokana está indicado para el tratamiento de adultos y niños a partir de los 10 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada, asociado a dieta y ejercicio:

- en monoterapia cuando la metformina no se considera adecuada debido a intolerancia o contraindicaciones,
- añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Para consultar los resultados de los ensayos respecto a la combinación de terapias, los efectos en control glucémico, los acontecimientos cardiovasculares y renales, así como las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1.

## 4.2 Posología y forma de administración

### Posología

La dosis de inicio recomendada de canagliflozina es de 100 mg una vez al día. En pacientes que toleran bien canagliflozina 100 mg una vez al día, que tienen una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o un aclaramiento de la creatinina (CrCl)  $\geq 60$  ml/min y que necesitan un control glucémico más estricto, la dosis se puede aumentar a 300 mg una vez al día (ver sección 4.4). En la tabla 1 se pueden consultar las recomendaciones relativas al ajuste de la dosis en función de la TFGe.

Se debe tener cuidado cuando se aumenta la dosis en pacientes  $\geq 75$  años de edad, pacientes con enfermedad cardiovascular conocida u otros pacientes para quienes la diuresis inicial inducida por canagliflozina suponga un riesgo (ver sección 4.4). En pacientes con signos de depleción del volumen, se recomienda corregir esta alteración antes de iniciar el tratamiento con canagliflozina (ver sección 4.4).

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

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia renal*

Para el tratamiento de la enfermedad renal diabética, como complemento al tratamiento de referencia (p.ej., IECA o BRA), se debe utilizar una dosis de 100 mg de canagliflozina una vez al día (ver tabla 1). Debido a que la eficacia hipoglucemiante de la canagliflozina se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea nula en pacientes con insuficiencia renal grave, si se necesita un control adicional de la glucemia, se puede considerar la posibilidad de añadir otros antihiperglucémicos. En la tabla 1 se pueden consultar las recomendaciones relativas al ajuste de la dosis en función de la TFGe.

**Tabla 1 Recomendaciones relativas al ajuste de la dosis en adultos y niños a partir de los 10 años de edad<sup>a</sup>**

TFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) o CrCl (ml/min)	Dosis total diaria de canagliflozina
$\geq 60$	Iniciar con 100 mg.  En los pacientes que toleren la dosis de 100 mg y que requieran un control adicional de la glucemia, se puede aumentar la dosis hasta 300 mg.
30 a $< 60^b$	Administrar 100 mg.
$< 30^{b, c}$	Continuar con 100 mg en el caso de los pacientes que ya estén tomando Invokana <sup>d</sup> .  No se debe iniciar el tratamiento con Invokana.

<sup>a</sup> Ver las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2.

<sup>b</sup> Si se necesita un control adicional de la glucemia, se puede considerar la posibilidad de añadir otro antihiperglucémico.

<sup>c</sup> Con cociente albúmina/creatinina en la orina  $> 300$  mg/g.

<sup>d</sup> Continuar con la administración hasta diálisis o trasplante renal.

#### *Insuficiencia hepática*

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

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

#### *Población pediátrica*

No se requiere ajuste de dosis para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en niños a partir de los 10 años de edad (ver secciones 5.1 y 5.2). En niños que pesan <50 kg, se aconseja precaución al aumentar la dosis a 300 mg, ya que los datos de seguridad son limitados (véase la sección 4.4).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Invokana en niños menores de 10 años.

#### Forma de administración

##### **Por vía oral**

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

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

#### **4.3 Contraindicaciones**

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

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### **General**

Canagliflozina no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (ver «Cetoacidosis diabética» en la sección 4.4).

#### Insuficiencia renal

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

En pacientes adultos con una TFG<sub>e</sub> < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o un CrCl < 60 ml/min, se notificó una mayor incidencia de reacciones adversas asociadas a una depleción del volumen (por ejemplo, mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión), particularmente con la dosis de 300 mg. Además, en estos pacientes se notificaron más casos relacionados con potasio elevado y aumentos más acusados de creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre (BUN, por sus siglas en inglés) (ver sección 4.8).

Por tanto, la dosis de canagliflozina se debe limitar a 100 mg una vez al día en pacientes con TFG<sub>e</sub> < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl < 60 ml/min (ver sección 4.2).

Con independencia de la TFG<sub>e</sub> previa al tratamiento, los pacientes tratados con canagliflozina experimentaron una reducción inicial de la TFG<sub>e</sub> que posteriormente se atenuó con el tiempo (ver las secciones 4.8 y 5.1).

Se recomienda la vigilancia de la función renal de la siguiente manera:

- Antes de la instauración de canagliflozina y, por lo menos, anualmente a partir de entonces (ver las secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2)
- Antes de la instauración de medicamentos concomitantes que puedan reducir la función renal y periódicamente a partir de entonces.

Existe experiencia con canagliflozina para el tratamiento de la enfermedad renal diabética (TFGe  $\geq$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) con y sin albúminuria en pacientes adultos. Si bien ambos grupos de pacientes

se beneficiaron, los pacientes con albuminuria pueden tener un mayor beneficio del tratamiento con canagliflozina.

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

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

Se debe tener precaución en pacientes en los que una bajada en la presión sanguínea inducida por canagliflozina pueda suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con  $\text{TFGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , pacientes con terapia antihipertensiva con antecedentes de hipotensión, pacientes con diuréticos o pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad) (ver las secciones 4.2 y 4.8).

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

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

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

#### Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2, incluyendo canagliflozina. En un número de casos, la presentación de la enfermedad fue atípica con sólo un aumento moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl), incluyendo niños de menos de 50 kg de peso corporal, ya que la exposición con la dosis de 300 mg puede superar los niveles observados en adultos (véase la sección 4.2). Se desconoce si la CAD es más probable que ocurra con dosis más altas de canagliflozina. El riesgo de CAD parece ser mayor en pacientes con una función renal entre moderada y gravemente disminuida que requieren insulina.

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

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

El tratamiento se debe interrumpir en pacientes que son hospitalizados por enfermedades agudas graves. No tomar Invokana, si es posible, durante un período de tiempo adecuado (días) antes de una cirugía mayor, incluidos los procedimientos abdominales y bariátricos, o cualquier otro procedimiento invasivo asociado al ayuno prolongado. Se recomienda controlar las cetonas séricas. Considerar un tratamiento antihiperglucémico alternativo, incluida la insulina.

Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con Invokana se puede restablecer cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y la enfermedad del paciente se haya estabilizado.

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

La cetoacidosis diabética puede prolongarse tras la interrupción de Invokana en algunos pacientes, es decir, puede durar más de lo esperado a partir de la semivida plasmática de canagliflozina (ver sección 5.2). Se ha observado glucosuria prolongada junto con CAD persistente. En los períodos prolongados de CAD pueden intervenir factores independientes de canagliflozina. La deficiencia de insulina puede contribuir a la cetoacidosis diabética prolongada y debe corregirse cuando se verifique.

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

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

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

#### Amputaciones en miembros inferiores

En ensayos clínicos a largo plazo con canagliflozina en pacientes adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida (ECV) o al menos 2 factores de riesgo de ECV, el tratamiento con Invokana se asoció a un mayor riesgo de amputación en los miembros inferiores frente al placebo (0,63 frente a 0,34 acontecimientos por cada 100 pacientes/año, respectivamente), y este aumento se observó principalmente en los dedos de los pies y mediopié (ver sección 4.8). En un ensayo clínico a largo plazo en pacientes adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad renal diabética, no se observó ninguna diferencia en el riesgo de amputación en los miembros inferiores en pacientes tratados con canagliflozina 100 mg frente al placebo. En este ensayo se adoptaron las medidas de prevención que se indican a continuación. Como no se ha establecido un mecanismo subyacente, se desconocen los factores de riesgo para amputación, aparte de los factores de riesgo generales.

Antes de iniciar el tratamiento con Invokana, se deben considerar los antecedentes del paciente que puedan aumentar el riesgo de amputación. Como medidas de prevención, se debe considerar monitorizar cuidadosamente a los pacientes con un mayor riesgo de tener casos de amputación y advertir a los pacientes sobre la importancia del cuidado preventivo rutinario de los pies y del mantenimiento de una adecuada hidratación. También se puede valorar interrumpir el tratamiento con Invokana en aquellos pacientes que desarrollen acontecimientos que pueden preceder a la amputación tales como úlceras en la piel de extremidades inferiores, infección, osteomielitis o gangrena.

### Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se debe indicar a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Invokana e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

### Hematocrito elevado

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

### Pacientes de edad avanzada

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

### Infecciones micóticas genitales

Debido al mecanismo de inhibición del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) que se asocia a un aumento de la excreción urinaria de glucosa, se han notificado casos de candidiasis vulvovaginal en mujeres y casos de balanitis o balanopostitis en varones que participaron en estudios clínicos con canagliflozina (ver sección 4.8). Los pacientes, tanto varones como mujeres, con antecedentes de infecciones micóticas genitales tuvieron una mayor probabilidad de contraer una infección. La balanitis o la balanopostitis afectó principalmente a pacientes varones no circuncidados que en algunos casos ocasionó fimosis y/o circuncisión. La mayoría de las infecciones micóticas genitales se trataron con antifúngicos tópicos, tanto por prescripción de un profesional sanitario como por automedicación mientras continuaba el tratamiento con Invokana.

### Infecciones del tracto urinario

Se han notificado casos posteriores a la comercialización de infecciones complicadas del tracto urinario, incluidas pielonefritis y urosepsis, en pacientes tratados con canagliflozina, que con frecuencia provocaron la interrupción del tratamiento. Deberá considerarse la interrupción temporal del tratamiento con canagliflozina en pacientes con infecciones complicadas del tracto urinario.

### Insuficiencia cardiaca

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

### Ánalisis de orina

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

## Intolerancia a la lactosa

Los comprimidos contienen lactosa.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente, “exento de sodio”.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Interacciones farmacodinámicas

#### Diuréticos

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

#### Insulina y secretagogos de la insulina

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

### Interacciones farmacocinéticas

#### Efectos de otros medicamentos en canagliflozina

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

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

Cuando se tenga que administrar un inductor combinado de estas enzimas UGT y proteínas transportadoras conjuntamente con canagliflozina, se deberán vigilar los niveles de glucemia para evaluar si la respuesta a canagliflozina es apropiada. Si un inductor de estas enzimas UGT debe ser combinado con canagliflozina, se puede considerar aumentar la dosis a 300 mg una vez al día si los pacientes están tolerando canagliflozina 100 mg una vez al día, tienen  $TFGe \geq 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  o  $CrCl \geq 60 \text{ ml/min}$  y requieren control glucémico adicional. En pacientes con  $TFGe$  de 45  $\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  a < de 60  $\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  o  $CrCl$  de 45  $\text{ml/min}$  a < de 60  $\text{ml/min}$  tomando canagliflozina 100 mg que están recibiendo terapia concomitante con un inductor de la enzima UGT y que requiere control glucémico adicional, se deben considerar otras terapias antihiperglucemiantes (ver las secciones 4.2 y 4.4).

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

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

#### Efectos de canagliflozina sobre otros medicamentos

##### *Digoxina*

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

##### *Litio*

El uso concomitante de un inhibidor de SGLT2 con litio puede disminuir las concentraciones séricas de litio. Vigilar más estrechamente la concentración sérica de litio durante el tratamiento con canagliflozina, especialmente durante el inicio y los cambios de dosis.

##### *Dabigatrán*

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

##### *Simvastatina*

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

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

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

#### Medicamento/ Interferencias con análisis de laboratorio

##### Ensayo 1,5-AG

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

##### Población pediátrica

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

No hay datos relativos al uso de canagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No debe utilizarse canagliflozina durante el embarazo. En caso de embarazo el tratamiento con canagliflozina se debe interrumpir.

### Lactancia

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

### Fertilidad

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

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de canagliflozina se evaluó en 22.645 pacientes adultos con diabetes tipo 2, incluyendo 13.278 pacientes tratados con canagliflozina y 9.367 pacientes tratados con un comparador en 15 estudios clínicos de fase 3 y fase 4, doble ciego y controlados. Un total de 10.134 pacientes adultos recibieron tratamiento en dos estudios cardiovasculares específicos, con una exposición media de 149 semanas (223 semanas en CANVAS y de 94 semanas en CANVAS-R), y 8.114 pacientes adultos recibieron tratamiento en 12 estudios clínicos de fase 3 y fase 4, doble ciego y controlados, con una duración media de la exposición de 49 semanas. En un estudio específico con objetivos renales, un total de 4.397 pacientes adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad renal diabética tuvieron una duración media de la exposición de 115 semanas.

La evaluación principal de la seguridad y la tolerabilidad se basa en el análisis conjunto ( $n = 2.313$ ) de cuatro estudios clínicos controlados con placebo de 26 semanas de duración (monoterapia y tratamiento añadido a metformina, metformina y sulfonilurea, y a metformina y pioglitazona) en adultos. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento fueron hipoglucemia en combinación con insulina o sulfonilurea, candidiasis vulvovaginal, infección del tracto urinario, y poliuria o polaquiuria (es decir, frecuencia de micción). Las reacciones adversas que obligaron a interrumpir el tratamiento en  $\geq 0,5\%$  de todos los pacientes adultos tratados con canagliflozina en estos estudios fueron candidiasis vulvovaginal (0,7% de las mujeres) y balanitis o balanopostitis (0,5% de los varones). Se realizaron otros análisis de la seguridad (incluidos datos a largo plazo) a partir de los datos obtenidos durante todo el programa de desarrollo de canagliflozina (estudios controlados con placebo y con control activo) para evaluar las reacciones adversas notificadas e identificar reacciones adversas (ver tabla 2) (ver las secciones 4.2 y 4.4).

## Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas indicadas en la tabla 2 se basan en el análisis conjunto de los estudios controlados con placebo y con control activo descritos anteriormente. Las reacciones adversas notificadas tras la experiencia poscomercialización a nivel mundial de canagliflozina también se incluyen en esta tabla. Las reacciones adversas enumeradas se clasifican según la frecuencia y la clase de sistema y órgano. La frecuencia de las reacciones adversas se define mediante la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

**Tabla 2 Tabla de reacciones adversas (MedDRA) de estudios controlados con placebo<sup>e</sup> y control activo<sup>e</sup> y de la experiencia poscomercialización**

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Frecuencia	
<b><i>Infecciones e infestaciones</i></b>	
muy frecuentes	Candidiasis vulvovaginal <sup>b,j</sup>
frecuentes	Balanitis o balanopostitis <sup>b,k</sup> , Infección del tracto urinario <sup>c</sup> (pielonefritis y urosepsis han sido notificadas tras su comercialización)
frecuencia no conocida	Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) <sup>d</sup>
<b><i>Trastornos del sistema inmunológico</i></b>	
raras	Reacción anafiláctica
<b><i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i></b>	
muy frecuentes	Hipoglucemia en combinación con insulina o sulfonilurea <sup>c</sup>
poco frecuentes	Deshidratación <sup>a</sup>
raras	Cetoacidosis diabética <sup>b</sup>
<b><i>Trastornos del sistema nervioso</i></b>	
poco frecuentes	Mareo postural <sup>a</sup> , Síncope <sup>a</sup>
<b><i>Trastornos vasculares</i></b>	
poco frecuentes	Hipotensión <sup>a</sup> , Hipotensión ortostática <sup>a</sup>
<b><i>Trastornos gastrointestinales</i></b>	
frecuentes	Estreñimiento, Sed <sup>f</sup> , Náuseas
<b><i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i></b>	
poco frecuentes	Fotosensibilidad, Exantema <sup>g</sup> , Urticaria
rara	Angioedema
<b><i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i></b>	
poco frecuentes	Fractura ósea <sup>h</sup>
<b><i>Trastornos renales y urinarios</i></b>	
frecuentes	Poliuria o Polaquiuria <sup>i</sup>
poco frecuentes	Fallo renal (mayoritariamente en el caso de depleción de volumen)
<b><i>Exploraciones complementarias</i></b>	
frecuentes	Dislipidemia <sup>l</sup> , Aumento del hematocrito <sup>b,m</sup>

poco frecuentes	Aumento de la creatinina en sangre <sup>b,n</sup> , Aumento de la urea en sangre <sup>b,o</sup> , Hipertotasemia en sangre <sup>b,p</sup> , Hipofosfatemia en sangre <sup>q</sup>
<b>Procedimientos médicos y quirúrgicos</b>	
poco frecuentes	Amputaciones en miembros inferiores (principalmente dedos de los pies y mediopié) especialmente en pacientes con riesgo elevado de enfermedad cardíaca <sup>b</sup>

- <sup>a</sup> Asociado a deplección del volumen; ver sección 4.4 y descripción de la reacción adversa (RA) a continuación.
- <sup>b</sup> Ver sección 4.4 y descripción de la RA a continuación.
- <sup>c</sup> Ver descripción de la RA a continuación.
- <sup>d</sup> Ver la sección 4.4.
- <sup>e</sup> Los perfiles de datos de seguridad obtenidos en estudios pivotales independientes (incluidos estudios en pacientes con insuficiencia renal moderada, pacientes de edad más avanzada [de  $\geq 55$  años de edad a  $\leq 80$  años de edad], pacientes con un mayor riesgo CV y renal) fueron en general consistentes con las reacciones adversas que se indican en esta tabla.
- <sup>f</sup> La sed incluye los términos de sed, sequedad de boca y polidipsia.
- <sup>g</sup> El exantema incluye los términos de exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema prurítico, exantema pustular y exantema vesicular.
- <sup>h</sup> Relacionado con fractura ósea; ver descripción de la RA a continuación.
- <sup>i</sup> La poliuria o polaquiuria incluye los términos de poliuria, polaquiuria, urgencia en la micción, nocturia y aumento de la producción de orina.
- <sup>j</sup> La candidiasis vulvovaginal incluye los términos de candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal, vulvovaginitis, infección vaginal, vulvitis e infección fúngica genital.
- <sup>k</sup> La balanitis o balanopostitis incluye los términos de balanitis, balanopostitis, balanitis por *Candida* e infección fúngica genital.
- <sup>l</sup> El porcentaje medio de aumento desde el valor basal para canagliflozina 100 mg y 300 mg *versus* placebo, respectivamente, fueron colesterol total 3,4% y 5,2% *versus* 0,9%, colesterol HDL 9,4% y 10,3% *versus* 4,0%, colesterol LDL 5,7% y 9,3% *versus* 1,3%, colesterol no HDL 2,2% y 4,4% *versus* 0,7%, triglicéridos 2,4% y 0,0% *versus* 7,6%.
- <sup>m</sup> La variación media respecto al valor basal del hematocrito fue 2,4% y 2,5% para canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, comparado con el 0,0% para placebo.
- <sup>n</sup> El porcentaje de la variación media respecto al valor basal de la creatinina fue 2,8% y 4,0% para canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, comparado con 1,5% para placebo.
- <sup>o</sup> El porcentaje de la variación media respecto al valor basal del nitrógeno ureico en sangre fue 17,1% y 18,0% para canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, comparado con 2,7% para placebo.
- <sup>p</sup> El porcentaje de la variación media respecto al valor basal del potasio en sangre fue 0,5% y 1,0% para canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, comparado con 0,6% para placebo.
- <sup>q</sup> El porcentaje de la variación media respecto al valor basal del fosfato en sangre fue 3,6% y 5,1% para canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, comparado con 1,5% para placebo.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Cetoacidosis diabética

En un estudio de objetivos renales a largo plazo en pacientes adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad renal diabética, las tasas de incidencia de los acontecimientos adjudicados de cetoacidosis diabética (CAD) fueron 0,21 (0,5 %, 12/2.200) y 0,03 (0,1 %, 2/2.197) por cada 100 pacientes/año de seguimiento con canagliflozina 100 mg y placebo respectivamente; de los 14 pacientes con CAD, 8 (7 tratados con canagliflozina 100 mg y 1 con placebo) presentaban una TFG<sub>e</sub> previa al tratamiento de 30 a  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ver sección 4.4).

##### Amputaciones en miembros inferiores

En pacientes con diabetes tipo 2 que tenían enfermedad cardiovascular establecida o al menos dos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, canagliflozina se asoció con un mayor riesgo de amputación en miembros inferiores, según se observó en el programa integrado CANVAS, que comprendió CANVAS y CANVAS-R, dos ensayos de gran tamaño, a largo plazo, aleatorizados y controlados con placebo, en los que se evaluó a 10.134 pacientes adultos. Se observó desequilibrio ya en las primeras 26 semanas de tratamiento. Se realizó un seguimiento de los pacientes de CANVAS y

CANVAS-R durante una media de 5,7 y 2,1 años respectivamente. Independientemente del tratamiento con canagliflozina o placebo, el riesgo de amputación fue mayor en los pacientes que en el momento inicial tenían antecedentes de amputación previa, enfermedad vascular periférica y neuropatía. El riesgo de amputación en miembros inferiores no fue dependiente de la dosis. Los resultados de amputaciones del programa integrado CANVAS se presentan en la tabla 3.

No se observó ninguna diferencia en el riesgo de amputaciones en miembros inferiores en relación con el uso de canagliflozina 100 mg respecto al placebo (1,2 frente a 1,1 acontecimientos por cada 100 pacientes/año respectivamente [HR: 1,11; IC del 95 %: 0,79, 1,56]) en CREEDENCE, un ensayo de objetivos renales a largo plazo en el que participaron 4.397 pacientes adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad renal diabética (ver sección 4.4). En otros estudios de diabetes tipo 2 tratada con canagliflozina, que incluyeron 8.114 pacientes adultos de población diabética general, no se observó diferencia en el riesgo de amputación en las extremidades inferiores en comparación con los grupos control.

**Tabla 3: Análisis integrado de amputaciones en CANVAS y CANVAS-R**

	Placebo N = 4.344	Canagliflozina N = 5.790
Número total de sujetos con acontecimientos, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Tasa de incidencia (por 100 pacientes/año)	0,34	0,63
HR (IC 95%) frente a placebo		1,97 (1,41; 2,75)
Amputación menor, n (%) <sup>*</sup>	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Amputación mayor, n (%) <sup>†</sup>	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Nota: la incidencia se basa en el número de pacientes con al menos una amputación y no en el número total de casos de amputación. El seguimiento de un paciente se calcula desde el Día 1 hasta la fecha de la primera amputación en ese paciente. Algunos pacientes sufrieron más de una amputación. El porcentaje de amputaciones menores y mayores se basa en el nivel más alto de amputación en cada paciente.

\* Dedos y mediopié

† Tobillo, por debajo de la rodilla y por encima de la rodilla

En los pacientes del Programa CANVAS que sufrieron una amputación, los lugares más frecuentes (71%) fueron los dedos y el mediopié en ambos grupos de tratamiento (tabla 3). Se observaron con poca frecuencia amputaciones múltiples (algunas afectaron a los dos miembros inferiores), y en proporciones similares en ambos grupos de tratamiento.

Los acontecimientos médicos más frecuentemente asociados a la necesidad de amputación fueron infecciones del miembro inferior, úlcera de pie diabético, enfermedad arterial periférica y gangrena, en ambos grupos de tratamiento (ver sección 4.4).

#### Reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen

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

En uno de los estudios cardiovasculares específicos a largo plazo (CANVAS), realizado en pacientes adultos generalmente de mayor edad y con una tasa más alta de complicaciones de la diabetes, las tasas de incidencia de reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen fueron de 2,3 con canagliflozina 100 mg; de 2,9 con canagliflozina 300 mg y de 1,9 con placebo, acontecimientos por 100 pacientes/año.

Para evaluar los factores de riesgo asociados a estas reacciones adversas, se realizó un análisis mayor (N = 12.441) agrupando a los pacientes adultos de 13 estudios controlados de fase 3 y fase 4, incluidas

las dos dosis de canagliflozina. En este análisis conjunto, los pacientes que estaban recibiendo diuréticos del asa, los pacientes con una TFGe de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y los pacientes ≥ 75 años de edad tuvieron generalmente incidencias más elevadas de esas reacciones adversas. En los pacientes que estaban recibiendo diuréticos del asa, las tasas de incidencia fueron de 5,0 con canagliflozina 100 mg y 5,7 con canagliflozina 300 mg, en comparación con 4,1 acontecimientos por 100 pacientes/año de exposición en el grupo control. En los pacientes con una TFGe basal de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, las tasas de incidencia fueron de 5,2 con canagliflozina 100 mg y 5,4 con canagliflozina 300 mg, en comparación con 3,1 acontecimientos por 100 pacientes/año de exposición en el grupo control. En pacientes ≥ 75 años de edad, las tasas de incidencia fueron de 5,3 con canagliflozina 100 mg y 6,1 con canagliflozina 300 mg en comparación con 2,4 acontecimientos por 100 pacientes/año de exposición en el grupo control (ver las secciones 4.2 y 4.4).

En un estudio de objetivos renales a largo plazo de pacientes adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad renal diabética, la incidencia de acontecimientos respecto a la depleción del volumen fue de 2,84 y 2,35 acontecimientos por cada 100 pacientes/año para canagliflozina 100 mg y placebo, respectivamente. Se observó que la incidencia aumentaba al disminuir la TFGe. En los pacientes con una TFGe de 30 a <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la incidencia de la depleción del volumen fue más elevada en el grupo de canagliflozina (4,91 acontecimientos por cada 100 pacientes/año) que en el grupo placebo (2,60 acontecimientos por cada 100 pacientes/año); sin embargo, en los subgrupos con una TFGe ≥45 a <60 y una TFGe de 60 a <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la incidencia fue similar en ambos grupos.

En el estudio específico cardiovascular y en el análisis agrupado, así como en un estudio específico de objetivos renales en adultos, no aumentaron el número de pacientes que tuvieron que interrumpir el tratamiento con canagliflozina debido a reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen y reacciones adversas graves relacionadas con la depleción del volumen.

#### Tratamiento hipoglucémico complementario con insulina o secretagogos de la insulina

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

#### Infecciones micóticas genitales

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

Se produjo balanitis o balanopostitis candidásica en pacientes varones adultos con tasas de 2,98 y 0,79 acontecimientos por 100 pacientes/año con canagliflozina y placebo, respectivamente. Entre los varones que recibieron canagliflozina, el 2,4% presentaron más de una infección. La tasa de interrupción del tratamiento con canagliflozina debido a balanitis o balanopostitis candidásica en pacientes varones fue de 0,37 acontecimientos por 100 pacientes/año. Se notificó fimosis con una tasa

de 0,39 y 0,07 acontecimientos por 100 pacientes/año con canagliflozina y placebo, respectivamente. Se realizaron circuncisiones con una tasa de 0,31 y 0,09 acontecimientos por 100 pacientes/año con canagliflozina y placebo, respectivamente (ver sección 4.4).

#### *Infecciones del tracto urinario*

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

Sin embargo, se han notificado casos posteriores a la comercialización de infecciones complicadas del tracto urinario, incluidas pielonefritis y urosepsis, en pacientes tratados con canagliflozina, que con frecuencia provocaron la interrupción del tratamiento.

#### *Fractura ósea*

En un estudio cardiovascular (CANVAS) en el que se trataron 4.327 sujetos adultos con enfermedad cardiovascular establecida o al menos dos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, las tasas de incidencia de todas las fracturas óseas adjudicadas fueron 1,6; 1,8 y 1,1 por cada 100 pacientes/año de seguimiento con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente, teniendo lugar el desequilibrio en la incidencia de fractura dentro de las primeras 26 semanas de terapia.

En otros dos estudios a largo plazo en adultos y en los estudios en adultos realizados en la población general con diabetes, no se observó ninguna diferencia en el riesgo de fractura asociado a canagliflozina respecto al control. En un segundo estudio cardiovascular (CANVAS-R) en el que se trataron 5.807 sujetos adultos con enfermedad cardiovascular establecida o al menos dos factores de riesgo cardiovascular, las tasas de incidencia de todas las fracturas óseas adjudicadas fueron de 1,1 y 1,3 acontecimientos por 100 pacientes/año de seguimiento con canagliflozina y placebo, respectivamente.

En un estudio a largo plazo de objetivos renales en el que se trató a 4.397 pacientes adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad renal diabética, la incidencia de todas las fracturas óseas adjudicadas fue de 1,2 acontecimientos por cada 100 pacientes/año de seguimiento tanto para canagliflozina 100 mg como para el placebo. En otros estudios de diabetes tipo 2 con canagliflozina, que incluyeron una población general con diabetes de 7.729 pacientes adultos y en los que se adjudicaron fracturas óseas, las tasas de incidencia de todas las fracturas óseas adjudicadas fueron de 1,2 y 1,1 por 100 pacientes/año de seguimiento con canagliflozina y el control, respectivamente. Después de 104 semanas de tratamiento, canagliflozina no afectó negativamente la densidad mineral ósea.

#### *Poblaciones especiales*

##### *Pacientes de edad avanzada*

En un análisis conjunto de 13 estudios controlados con placebo y con control activo, el perfil de seguridad de canagliflozina en pacientes de edad avanzada fue generalmente similar al de los pacientes más jóvenes. Los pacientes  $\geq 75$  años de edad tuvieron una incidencia mayor de reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen (como mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión) con tasas de incidencia de 5,3; 6,1 y 2,4 acontecimientos por 100 pacientes/año de exposición con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y el grupo control, respectivamente. Se notificaron reducciones de la TFGe (-3,4 y -4,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) con canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, en comparación con el grupo control (-4,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). La TFGe basal media fue de 62,5; 64,7 y 63,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en los grupos de canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y control, respectivamente (ver las secciones 4.2 y 4.4).

*Insuficiencia renal en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada*  
Los pacientes adultos con una TFGe basal < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> presentaron una mayor incidencia de reacciones adversas asociadas a depleción del volumen (p. ej., mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión) con tasas de incidencia de 5,3; 5,1 y 3,1 acontecimientos por 100 pacientes/año de exposición con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg, y placebo, respectivamente (ver las secciones 4.2 y 4.4).

La tasa de incidencia global de elevación del potasio sérico fue mayor en los pacientes con insuficiencia renal moderada con tasas de incidencia de 4,9; 6,1 y 5,4 acontecimientos por 100 pacientes/año de exposición con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente. En general, las elevaciones fueron transitorias y no precisaron ningún tratamiento específico.

En pacientes con insuficiencia renal moderada, se observaron elevaciones de la creatinina sérica de 9,2 µmol/ y del BUN de aproximadamente 1,0 mmol/l con las dos dosis de canagliflozina. Las tasas de incidencia de mayores reducciones de la TFGe (> 30%) respecto al valor basal a lo largo del tratamiento fueron de 7,3; 8,1 y 6,5 acontecimientos por 100 pacientes/año de exposición con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente. En el momento del último valor posbasal, las tasas de incidencia de este tipo de reducciones fueron de 3,3 para los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg, 2,7 para canagliflozina 300 mg y 3,7 acontecimientos por 100 pacientes/año de exposición para placebo (ver sección 4.4).

Los pacientes tratados con canagliflozina presentaron una disminución inicial de la TFGe media, independientemente de la TFGe inicial. Después, la TFGe se mantuvo o aumentó gradualmente al continuar con el tratamiento. La TFGe media volvió al valor inicial tras la interrupción del tratamiento, lo que sugiere que los cambios hemodinámicos pueden participar en estos cambios de la función renal.

*Insuficiencia renal en pacientes adultos con enfermedad renal diabética y diabetes mellitus tipo 2*  
En un estudio de objetivos renales a largo plazo en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal diabética, se produjeron de manera frecuente acontecimientos renales en ambos grupos, si bien la incidencia fue menor en el grupo de tratamiento con canagliflozina (5,71 acontecimientos por cada 100 pacientes/año) en comparación con el grupo placebo (7,91 acontecimientos por cada 100 pacientes/año). Los acontecimientos renales graves también tuvieron una incidencia menor en el grupo de canagliflozina en comparación con los pacientes que recibieron placebo. La incidencia de acontecimientos renales fue menor en el grupo de canagliflozina que en el grupo placebo en los tres estadios de TFGe; la incidencia más alta de acontecimientos renales se observó en el estadio de TFGe de 30 a <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (9,47 frente a 12,80 acontecimientos por cada 100 pacientes/año para canagliflozina frente al placebo, respectivamente).

En el estudio de objetivos renales a largo plazo no se observó ninguna diferencia en el potasio sérico, ningún aumento en los acontecimientos adversos de hipertotasemia y ningún aumento absoluto (> 6,5 mEq/l) ni relativo (> límite superior de la normalidad y aumento > 15 % respecto al valor basal) en el potasio sérico entre los grupos de canagliflozina 100 mg y placebo.

En general, no se observaron desequilibrios entre los grupos de tratamiento en cuanto a valores anómalos de fosfato, ni en los valores globales ni en ningún estadio de TFGe (45 a < 60 o 30 a < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [CrCl 45 a < 60 o 30 a < 45 ml/min]).

#### *Población pediátrica*

En el estudio DIA3018, 171 niños a partir de los 10 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 recibieron tratamiento: 84 participantes recibieron canagliflozina y 87 recibieron placebo (ver sección 5.1). En general, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños a partir de los 10 años de edad fueron comparables a las observadas en la población adulta. Los siguientes acontecimientos adversos emergentes relacionados con el tratamiento ocurrieron con mayor frecuencia en canagliflozina en comparación con placebo en niños: dolor de cabeza, nasofaringitis, infección del tracto urinario y vómitos. Se notificaron infecciones genitales micóticas o bacterianas en

pequeñas cantidades en los que recibieron canagliflozina y ninguna con placebo. Ninguno de los acontecimientos adversos emergentes relacionados con el tratamiento fue grave o serio.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### **4.9 Sobredosis**

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

#### Tratamiento

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

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, fármacos antihiperglucemiantes, excluidas las insulinas. Código ATC: A10BK02.

#### Mecanismo de acción

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

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

En estudios de fase 3, la administración preprandial de canagliflozina 300 mg consiguió una mayor reducción en las variaciones de glucosa posprandial que la observada con la dosis de 100 mg. Este efecto observado con la dosis de 300 mg de canagliflozina se puede deber, en parte, a la inhibición local del SGLT1 intestinal (un importante transportador de glucosa en el intestino) que se asocia a

concentraciones elevadas transitorias de canagliflozina en la luz del intestino antes de la absorción del medicamento (canagliflozina es un inhibidor de baja potencia del transportador SGLT1). Los estudios han demostrado que canagliflozina no se asocia a malabsorción de la glucosa.

La canagliflozina aumenta la liberación de sodio al túbulo distal bloqueando la reabsorción de sodio y de glucosa dependiente del SGLT2, lo que aumenta la retroalimentación tubuloglomerular. Esto se asocia a una reducción de la presión intraglomerular y a una reducción del hiperfiltrado en modelos preclínicos de diabetes y en ensayos clínicos.

#### Efectos farmacodinámicos

Se observaron reducciones del  $UR_G$  y aumentos de la  $EUG$  dependientes de la dosis tras la administración oral de dosis únicas y múltiples de canagliflozina a pacientes adultos con diabetes tipo 2. Con un valor inicial del  $UR_G$  de aproximadamente 13 mmol/l, se observó una supresión máxima del  $UR_G$  medio durante 24 horas con la dosis diaria de 300 mg de hasta aproximadamente 4 mmol/l a 5 mmol/l en pacientes con diabetes tipo 2 en estudios de fase 1, lo que sugiere un bajo riesgo de hipoglucemia inducida por el tratamiento. Las reducciones en el  $UR_G$  causaron un aumento de la  $EUG$  en sujetos con diabetes tipo 2 tratados con 100 mg o con 300 mg de canagliflozina de 77 g/día a 119 g/día en los estudios de fase 1; la  $EUG$  observada se traduce en una pérdida de 308 kcal/día a 476 kcal/día. Las reducciones en el  $UR_G$  y los incrementos de la  $EUG$  se mantuvieron durante las 26 semanas del período de tratamiento en pacientes con diabetes tipo 2. Se observaron incrementos moderados (generalmente < 400 ml a 500 ml) en el volumen diario de orina que se atenuaron después de varios días de administración. La excreción urinaria de ácido úrico aumentó de forma transitoria por efecto de canagliflozina (incremento del 19% en comparación con el valor basal del día 1 y posterior atenuación hasta el 6% el día 2 y hasta el 1% el día 13). Este efecto se acompañó de una reducción sostenida en las concentraciones de ácido úrico sérico de aproximadamente el 20%.

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

#### Eficacia clínica y seguridad

La mejora del control glucémico y la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular y renal son parte integral del tratamiento de la diabetes tipo 2.

##### *Eficacia glucémica y seguridad en pacientes adultos*

Un total de 10.501 pacientes adultos con diabetes tipo 2 participaron en diez estudios doble ciego y controlados de seguridad y eficacia clínica para evaluar los efectos de Invokana en el control glucémico. La distribución por razas fue: 72% caucásicos, 16% asiáticos, 5% negros y 8% otros grupos. El 17% de los pacientes eran hispanos. El 58% de los pacientes eran varones. Los pacientes tenían una edad media global de 59,5 años (intervalo de 21 años a 96 años), con 3.135 pacientes  $\geq 65$  años de edad y 513 pacientes  $\geq 75$  años de edad. El 58% de los pacientes tenían un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. En el programa de desarrollo clínico se evaluó a 1.085 pacientes con una TFG<sub>e</sub> basal de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Estudios controlados con placebo

Se estudió canagliflozina administrado en monoterapia, tratamiento doble con metformina, tratamiento doble con sulfonilurea, tratamiento triple con metformina y sulfonilurea, tratamiento triple con metformina y pioglitazona y tratamiento complementario con insulina (tabla 4). En general, canagliflozina obtuvo resultados clínica y estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ) frente a placebo en el control glucémico, incluidos  $HbA_{1c}$ , el porcentaje de pacientes que logran una  $HbA_{1c} < 7\%$ , variación respecto al valor basal en la glucosa plasmática en ayunas (GPA), y glucosa posprandial (GPP) a las 2 horas. Además, se observaron reducciones del peso corporal y de la presión arterial sistólica en comparación con placebo.

Además, se estudió canagliflozina como tratamiento triple con metformina y sitagliptina y administrada con una pauta de ajuste de dosis, usando una dosis inicial de 100 mg que se aumentó a 300 mg como pronto a partir de la semana 6 en pacientes que necesitaban un control glucémico adicional que presentaban una TFGe adecuada y que toleraban canagliflozina 100 mg (tabla 4). Canagliflozina administrada con una pauta de ajuste de dosis produjo resultados clínica y estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ) frente a placebo en el control glucémico, incluyendo HbA<sub>1c</sub> y variación respecto al valor basal en la glucosa plasmática en ayunas (GPA), y una mejoría estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) en el porcentaje de pacientes que lograron una HbA<sub>1c</sub> < 7%. Además, se observaron reducciones del peso corporal y de la presión arterial sistólica en comparación con placebo.

**Tabla 4: Resultados de eficacia procedentes de estudios clínicos controlados con placebo<sup>a</sup>**

<b>Monoterapia (26 semanas)</b>			
	<b>Canagliflozina</b>		<b>Placebo (N = 192)</b>
	<b>100 mg (N = 195)</b>	<b>300 mg (N = 197)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor basal (media)	8,06	8,01	7,97
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,77	-1,03	0,14
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,91 <sup>b</sup> (-1,09; -0,73)	-1,16 <sup>b</sup> (-1,34; -0,98)	NP <sup>c</sup>
<b>Pacientes (%) que logran una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	44,5 <sup>b</sup>	62,4 <sup>b</sup>	20,6
<b>Peso corporal</b>			
Valor basal (media) en kg	85,9	86,9	87,5
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-2,8	-3,9	-0,6
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-2,2 <sup>b</sup> (-2,9; -1,6)	-3,3 <sup>b</sup> (-4,0; -2,6)	NP <sup>c</sup>
<b>Tratamiento doble con metformina (26 semanas)</b>			
	<b>Canagliflozina + metformina</b>		<b>Placebo + metformina (N = 183)</b>
	<b>100 mg (N = 368)</b>	<b>300 mg (N = 367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor basal (media)	7,94	7,95	7,96
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,79	-0,94	-0,17
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	NP <sup>c</sup>
<b>Pacientes (%) que logran una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Peso corporal</b>			
Valor basal (media) en kg	88,7	85,4	86,7
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-3,7	-4,2	-1,2
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	NP <sup>c</sup>
<b>Tratamiento triple con metformina y sulfonilurea (26 semanas)</b>			
	<b>Canagliflozina + metformina y sulfonilurea</b>		<b>Placebo + metformina y sulfonilurea (N = 156)</b>
	<b>100 mg (N = 157)</b>	<b>300 mg (N = 156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor basal (media)	8,13	8,13	8,12
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,85	-1,06	-0,13

Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	NP <sup>c</sup>
<b>Pacientes (%) que logran una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Peso corporal</b>			
Valor basal (media) en kg	93,5	93,5	90,8
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-2,1	-2,6	-0,7
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	NP <sup>c</sup>
<b>Tratamiento añadido a insulina<sup>d</sup> (18 semanas)</b>			
	<b>Canagliflozina + insulina</b>	<b>Placebo + insulina</b>	
	<b>100 mg (N = 566)</b>	<b>300 mg (N = 587)</b>	<b>(N = 565)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor basal (media)	8,33	8,27	8,20
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,63	-0,72	0,01
Variación respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	NP <sup>c</sup>
<b>Pacientes (%) que logran una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Peso corporal</b>			
Valor basal (media) en kg	96,9	96,7	97,7
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-1,8	-2,3	0,1
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 97,5%)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	NP <sup>c</sup>
<b>Tratamiento triple con metformina y sitagliptina<sup>e</sup> (26 semanas)</b>			
	<b>Canagliflozina + metformina y sitagliptina<sup>g</sup> (N = 107)</b>	<b>Placebo + metformina y sitagliptina (N = 106)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor basal (media)	8,53	8,38	
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,91	-0,01	
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,89 <sup>b</sup> (-1,19; -0,59)		
<b>Pacientes (%) que logran una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	32 <sup>f</sup>	12	
<b>Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)</b>			
Valor basal (media)	186	180	
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-30	-3	
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-27 <sup>b</sup> (-40; -14)		
<b>Peso corporal</b>			
Valor basal (media) en kg	93,8	89,9	
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-3,4	-1,6	
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-1,8 <sup>b</sup> (-2,7; -0,9)		

<sup>a</sup> Población por intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes del tratamiento de rescate glucémico.

<sup>b</sup> p < 0,001 frente a placebo.

<sup>c</sup> No procede.

<sup>d</sup> Canagliflozina como tratamiento complementario con insulina (con o sin otros medicamentos antihiperglucémicos).

<sup>e</sup> Canagliflozina 100 mg con aumento a 300 mg.

<sup>f</sup> p < 0,01 frente a placebo.

<sup>g</sup> La dosis se aumentó a 300 mg en el 90,7% de los sujetos del grupo de canagliflozina.

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

Estudios controlados con tratamiento activo

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

**Tabla 5: Resultados de eficacia obtenidos de estudios clínicos controlados con tratamiento activo<sup>a</sup>**

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

<b>Pacientes (%) que logran una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47,6	35,3
<b>Peso corporal</b>		
Valor basal (media) en kg	87,6	89,6
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-2,5	0,3
Diferencia respecto a sitagliptina (media ajustada) (IC del 95%)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)	NP <sup>c</sup>

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

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

<sup>c</sup> No procede.

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

#### Canagliflozina como tratamiento combinado inicial con metformina

Se evaluó canagliflozina en combinación con metformina como tratamiento combinado inicial en pacientes adultos con diabetes tipo 2 tras el fracaso de la dieta y ejercicio. Canagliflozina 100 mg y canagliflozina 300 mg en combinación con metformina de liberación prolongada (LP) produjeron una mejoría mayor y estadísticamente significativa en la HbA<sub>1c</sub> en comparación con las dosis correspondientes (100 mg y 300 mg) de canagliflozina sola o metformina LP sola (tabla 6).

**Tabla 6: Resultados del estudio clínico de 26 semanas, controlado con tratamiento activo, de canagliflozina como tratamiento combinado inicial con metformina\***

Parámetro de eficacia	Metformina LP (N = 237)	Canagliflozina 100 mg (N = 237)	Canagliflozina 300 mg (N = 238)	Canagliflozina 100 mg + metformina LP (N = 237)	Canagliflozina 300 mg + metformina LP (N = 237)
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
Valor basal (media)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Diferencia respecto a canagliflozina 100 mg (media ajustada) (IC del 95%) <sup>†</sup>				-0,40 <sup>‡</sup> (-0,59; -0,21)	
Diferencia respecto a canagliflozina 300 mg (media ajustada) (IC del 95%) <sup>†</sup>					-0,36 <sup>‡</sup> (-0,56; -0,17)
Diferencia respecto a metformina LP (media ajustada) (IC del 95%) <sup>†</sup>		-0,06 <sup>‡</sup> (-0,26; 0,13)	-0,11 <sup>‡</sup> (-0,31; 0,08)	-0,46 <sup>‡</sup> (-0,66; -0,27)	-0,48 <sup>‡</sup> (-0,67; -0,28)
<b>Porcentaje de pacientes que logran una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43	39	43	50 <sup>§§</sup>	57 <sup>§§</sup>
<b>Peso corporal</b>					
Valor basal (media) en kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5

% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Diferencia respecto a metformina LP (media ajustada) (IC del 95%) <sup>†</sup>		-0,9 <sup>§§</sup> (-1,6; -0,2)	-1,8 <sup>§</sup> (-2,6; -1,1)	-1,4 <sup>‡</sup> (-2,1; -0,6)	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,9; -1,4)

\* Población por intención de tratar

† Media de mínimos cuadrados ajustada por covariables incluyendo valor basal y factor de estratificación

‡ p ajustado = 0,001

§ p ajustado < 0,01

§§ p ajustado < 0,05

### Poblaciones especiales

En tres estudios realizados en poblaciones especiales (pacientes de edad más avanzada, pacientes con una TFG<sub>e</sub> de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y pacientes con o en situación de alto riesgo de enfermedad cardiovascular), se añadió canagliflozina a los tratamientos estables para la diabetes que ya estaban recibiendo los pacientes (dieta, monoterapia o tratamiento combinado).

#### *Edad avanzada*

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

#### *Pacientes adultos con TFG<sub>e</sub> < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*

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

En un análisis conjunto de pacientes adultos ( $N = 348$ ) con una TFG<sub>e</sub> basal < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, canagliflozina consiguió una reducción moderada de la HbA<sub>1c</sub> respecto a placebo de -0,23% con canagliflozina 100 mg y de -0,39% con canagliflozina 300 mg.

La mayoría de los pacientes con una TFG<sub>e</sub> basal < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> estaban recibiendo insulina y/o una sulfonilurea. En concordancia con el aumento esperado de la hipoglucemia cuando se añade un medicamento no hipoglucemante a insulina y/o a una sulfonilurea, se observó un aumento de episodios de hipoglucemia cuando se añadió canagliflozina a insulina y/o a una sulfonilurea (ver sección 4.8).

### Glucemia en ayunas

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

### Glucemia posprandial

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

### Peso corporal

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

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

### Presión arterial

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

### Pacientes con HbA<sub>1c</sub> basal de > 10% a ≤ 12%

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

### Resultados cardiovasculares en el Programa CANVAS

En el programa CANVAS (análisis integrado de los estudios CANVAS y CANVAS-R), se evaluó el efecto de canagliflozina sobre los acontecimientos cardiovasculares en adultos con diabetes tipo 2 que tenían enfermedad cardiovascular (ECV) establecida o riesgo de ECV (dos o más factores de riesgo CV). Estos estudios fueron multicéntricos, multinacionales, aleatorizados, doble ciego y de grupos paralelos, con criterios de inclusión y exclusión y poblaciones de pacientes similares. En el programa CANVAS, se comparó el riesgo de sufrir un Acontecimiento Adverso Cardiovascular Mayor (AACM), definido como la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e

ictus no mortal, con canagliflozina y placebo añadidos a tratamientos de base convencionales para la diabetes y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

En CANVAS, se asignó aleatoriamente a los sujetos en proporción 1:1:1 a recibir canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg o placebo equivalente. En CANVAS-R, se asignó aleatoriamente a los sujetos en proporción 1:1 a recibir canagliflozina 100 mg o placebo equivalente y se permitió un aumento gradual de la dosis hasta 300 mg (basado en la tolerabilidad y las necesidades glucémicas) después de la semana 13. Se permitieron ajustes de los tratamientos antidiabéticos y antiateroscleróticos concomitantes de acuerdo a la práctica habitual para estas enfermedades.

Se trató a un total de 10.134 pacientes adultos (4.327 en CANVAS y 5.807 en CANVAS-R; 4.344 pacientes en total asignados aleatoriamente a placebo y 5.790 a canagliflozina), con una duración media de la exposición de 149 semanas (223 semanas en CANVAS y de 94 semanas en CANVAS-R). Se obtuvo el estado vital del 99,6% de los pacientes a lo largo de los estudios. La media de edad era de 63 años y el 64 % eran varones. El 66% de los sujetos tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular establecida, el 56% tenían antecedentes de enfermedad coronaria, el 19% de enfermedad cerebrovascular y el 21% de enfermedad vascular periférica; el 14% tenían antecedentes de fallo cardíaco.

La HbA<sub>1c</sub> media en el momento basal era del 8,2% y la duración media de la diabetes era de 13,5 años.

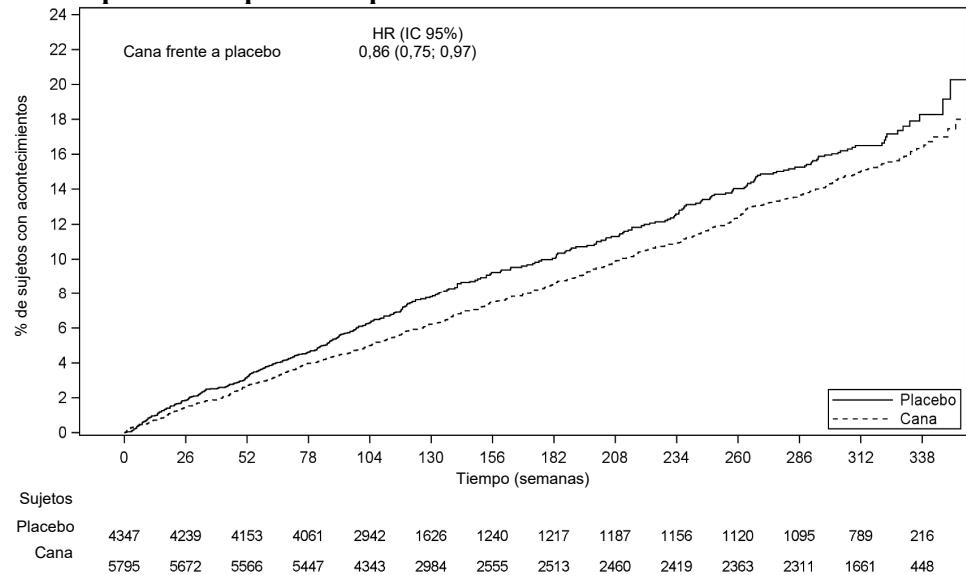
Los pacientes tenían que tener una TFGe > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para inclusión en el estudio. La función renal basal era normal o estaba levemente deteriorada en el 80% de los pacientes, y estaba moderadamente deteriorada en el 20% de los pacientes (TFGe media, 77 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). En el momento inicial, los pacientes recibían tratamiento con uno o más antidiabéticos, incluyendo metformina (77%), insulina (50%) y sulfonilurea (43%).

La variable primaria del programa CANVAS fue el tiempo hasta la primera aparición de un AACM. Las variables secundarias, incluidos un análisis de hipótesis condicionales secuenciales, fueron la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular.

Los pacientes de los grupos de canagliflozina combinados (análisis agrupado de canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y canagliflozina con aumento de la dosis de 100 mg a 300 mg) tuvieron una tasa menor de AACM en comparación con placebo: 2,69 frente a 3,15 pacientes por 100 pacientes/año (HR del análisis agrupado: 0,86; IC 95% (0,75; 0,97)).

En base al gráfico de Kaplan-Meier para la primera aparición de AACM que se muestra a continuación, la reducción de AACM en el grupo de canagliflozina se observó ya en la semana 26 y se mantuvo durante el resto del estudio (ver Figura 1).

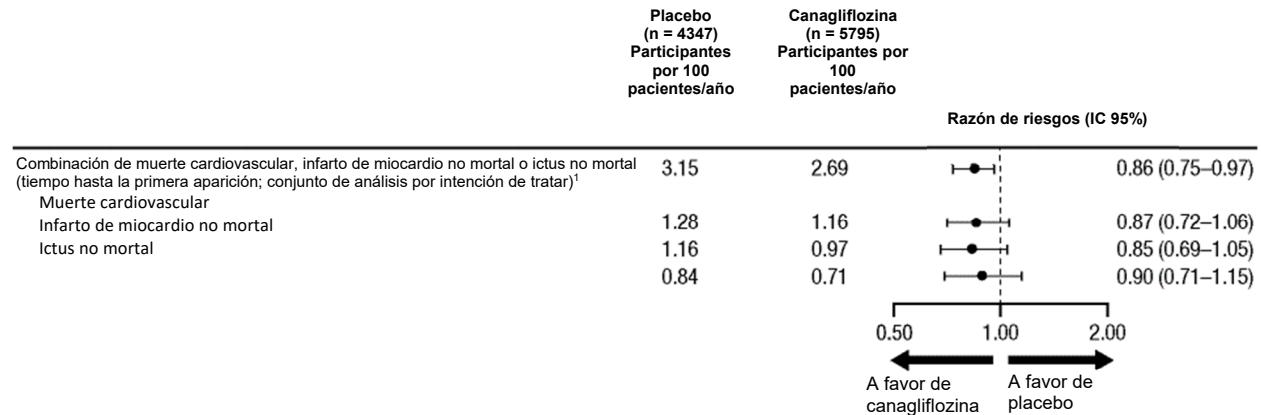
**Figura 1: Tiempo hasta la primera aparición de un AACM**



Hubo 2.011 pacientes adultos con TFGe 30 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Los hallazgos de AACM en los subgrupos de 30 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 30 a < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y 45 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> fueron consistentes con los hallazgos globales.

Cada componente de AACM contribuyó positivamente a la combinación general, como se muestra en la Figura 2. Los resultados de las dosis de 100 mg y 300 mg de canagliflozina fueron consistentes con los resultados de los grupos de dosis combinados.

**Figura 2: Efecto del tratamiento en la variable primaria compuesta y sus componentes**



<sup>1</sup> Valor P para superioridad (bilateral) = 0,0158.

#### Mortalidad por cualquier causa en el Programa CANVAS

En el grupo combinado de canagliflozina, el HR para mortalidad por todas las causas frente a placebo fue 0,87; IC del 95 % (0,74; 1,01).

#### Insuficiencia cardíaca con necesidad de hospitalización en el Programa CANVAS

Canagliflozina redujo el riesgo de insuficiencia cardíaca con necesidad de hospitalización en comparación con placebo (HR: 0,67; IC 95% (0,52; 0,87)).

#### Variables renales en el Programa CANVAS

Para el tiempo hasta el primer acontecimiento nefropático adjudicado (duplicar la creatinina sérica, necesidad de tratamiento renal sustitutivo, y muerte renal), el HR fue 0,53 (IC 95%: 0,33; 0,84) para

canagliflozina (0,15 acontecimientos por 100 pacientes/año) en comparación con placebo (0,28 acontecimientos por 100 pacientes/año). Adicionalmente, canagliflozina redujo la progresión de albuminuria en un 25,8% en comparación con placebo 29,2% (HR: 0,73; IC 95%: 0,67; 0,79) en pacientes con normo- o micro-albuminuria basal.

### Resultados renales en el estudio CREDENCE

El efecto de la canagliflozina 100 mg sobre los acontecimientos renales en adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad renal diabética (ERD), con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 30 a < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y albuminuria (> 300 a 5000 mg/g de creatinina) se evaluó en el Ensayo de Evaluación Clínica de Canagliflozina y Eventos Renales en Diabetes con Nefropatía Establecida (CREDENCE en inglés, Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial). Fue un estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego, dirigido por eventos, controlado con placebo y de grupos paralelos. En el estudio CREDENCE se comparó el riesgo de sufrir ERD, definida como la combinación de enfermedad renal terminal (ERT), duplicación de la creatinina sérica y muerte cardiovascular o renal, entre canagliflozina 100 mg y placebo, sobre una base de tratamiento estándar para la ERD, incluidos los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o un bloqueador del receptor de la angiotensina (BRA). En este estudio no se investigó la canagliflozina 300 mg.

En el estudio CREDENCE, los sujetos fueron asignados de forma aleatoria (1:1) a un tratamiento con canagliflozina 100 mg o placebo, y además fueron estratificados en función de la TFGe en la selección de 30 a <45, 45 a <60 o 60 a <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Se mantuvo el tratamiento con canagliflozina 100 mg en los pacientes hasta el inicio de la diálisis o hasta producirse un trasplante renal.

Un total de 4.397 sujetos adultos fueron tratados y expuestos durante una media de 115 semanas. La edad media fue de 63 años y el 66 % de los pacientes fueron varones.

La HbA<sub>1c</sub> media basal fue del 8,3 % y la mediana de albúmina/creatinina basal en la orina fue de 927 mg/g. Los antihiperglucémicos (AHG) utilizados más frecuentemente en el periodo basal fueron insulina (65,5 %), biguanidas (57,8 %) y sulfonilureas (28,8 %). Prácticamente todos los sujetos (99,9 %) estaban recibiendo IECA o BRA en el momento de la aleatorización. Aproximadamente el 92 % de los sujetos estaban recibiendo tratamientos cardiovasculares (sin incluir IECA/BRA) en el momento basal, y aproximadamente el 60 % estaban tomando un antitrombótico (incluido el ácido acetilsalicílico) y el 69 % recibían estatinas.

La TFGe media basal fue de 56,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y aproximadamente el 60 % de la población presentaba un valor basal de TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La proporción de pacientes con enfermedad cardiovascular previa fue del 50,4 %; el 14,8 % de los sujetos presentaba antecedentes de insuficiencia cardíaca.

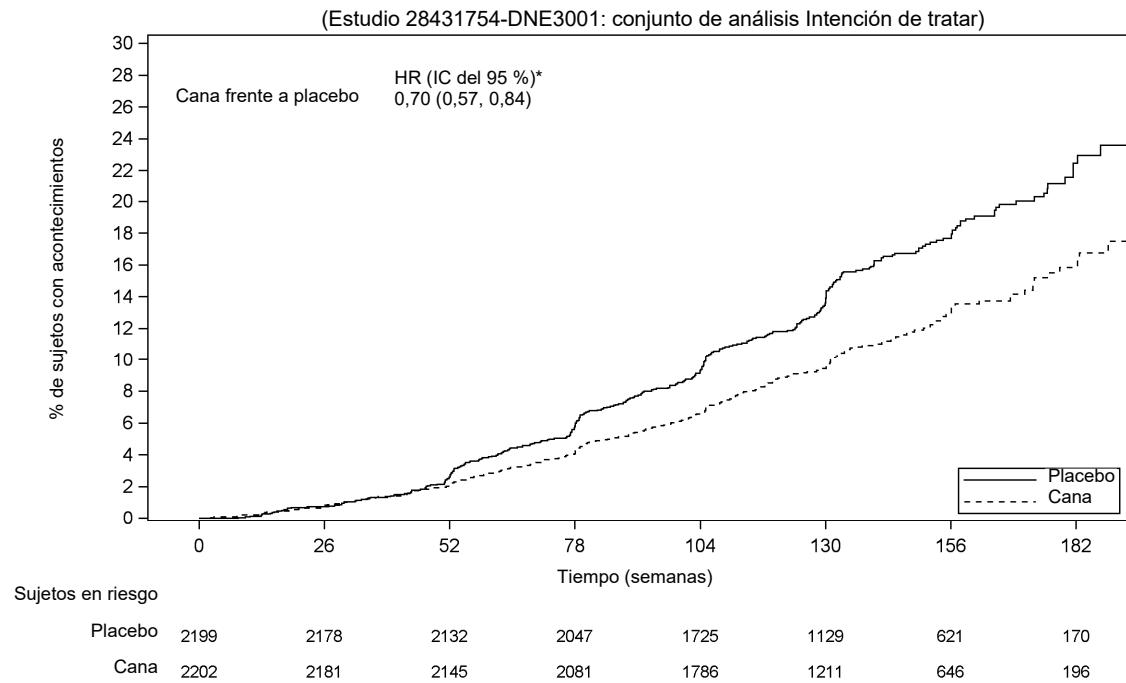
La variable primaria compuesta en el estudio CREDENCE fue el tiempo hasta el primer acontecimiento de ERT (definido como una TFGe < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, inicio de diálisis crónica o trasplante renal), duplicación de la creatinina sérica y muerte CV o renal.

Canagliflozina 100 mg redujo de manera significativa el riesgo del primer acontecimiento de la variable primaria compuesta de ERT, duplicación de la creatinina sérica y muerte CV o renal [p<0,0001; HR: 0,70; IC del 95 %: 0,57, 0,84] (ver Figura 4). El efecto del tratamiento fue consistente entre los subgrupos, incluidos los tres estadios de TFGe y los pacientes con o sin antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Basándose en la curva de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta el primer acontecimiento de la variable primaria compuesta que se indica a continuación, el efecto del tratamiento fue evidente a partir de la Semana 52 con canagliflozina 100 mg y se mantuvo hasta el fin del estudio (ver Figura 3).

Canagliflozina 100 mg redujo de manera significativa el riesgo de las variables cardiovasculares secundarias, tal y como se indica en la Figura 4.

**Figura 3: CREDENCE: Tiempo hasta el primer acontecimiento de la variable primaria compuesta**



\* ICR (Intervalo de Confianza de muestreo Repetido) del 95% para la variable primaria con tasa de error de tipo I con un ratio family-wise error (FWER) y un nivel de significación bilateral de 0,05.

**Figura 4: Efecto del tratamiento para la variable primaria compuesta y sus componentes y variables secundarias**

Variable	Placebo		Canagliflozina		Cociente de riesgos (IC del 95 %)	Valor P
	n/N (%)	Tasa de acontec. por 100 pacientes/año	n/N (%)	Tasa de acontec. por 100 pacientes/año		
Variable primaria compuesta	340/2199 (15,5)	6,12	245/2202 (11,1)	4,32	0,70 (0,57, 0,84)*	<0,0001
ERT	165/2199 (7,5)	2,94	116/2202 (5,3)	2,04	0,68 (0,54, 0,86)	0,0015
Duplicación de creatinina sérica	188/2199 (8,5)	3,38	118/2202 (5,4)	2,07	0,60 (0,48, 0,76)	<0,0001
Muerte renal	5/2199 (0,2)	0,09	2/2202 (0,1)	0,03	-	-
Muerte CV†	140/2199 (6,4)	2,44	110/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61, 1,00)	NS
Compuesto de muerte CV/HIC	253/2199 (11,5)	4,54	179/2202 (8,1)	3,15	0,69 (0,57, 0,83)	0,0001
Muerte CV, IM no mortal e ictus no mortal	269/2199 (12,2)	4,87	217/2202 (9,9)	3,87	0,80 (0,67, 0,95)	0,0121
HIC	141/2199 (6,4)	2,53	89/2202 (4,0)	1,57	0,61 (0,47, 0,80)	0,0003
Compuesto de duplicación de creatinina sérica, ERT y muerte renal	224/2199 (10,2)	4,04	153/2202 (6,9)	2,70	0,66 (0,53, 0,81)	<0,0001
Muerte CV†	140/2199 (6,4)	2,44	110/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61, 1,00)	NS
Mortalidad por cualquier causa	201/2199 (9,1)	3,50	168/2202 (7,6)	2,90	0,83 (0,68, 1,02)	NS
Compuesto de muerte CV, IM no mortal, ictus no mortal, HIC y hospitalización por angina inestable	361/2199 (16,4)	6,69	273/2202 (12,4)	4,94	0,74 (0,63, 0,86)	NS

A favor de la canagliflozina      A favor de placebo

IC: intervalo de confianza; ERT: enfermedad renal terminal; CV: cardiovascular; NS: no significativo; HIC: hospitalización por insuficiencia cardiaca; IM: infarto de miocardio.

\* ICR (Intervalo de Confianza de muestreo Repetido) del 95% para el objetivo primario con tasa de error de tipo I con un ratio family-wise error (FWER) y un nivel de significación bilateral de 0,05.

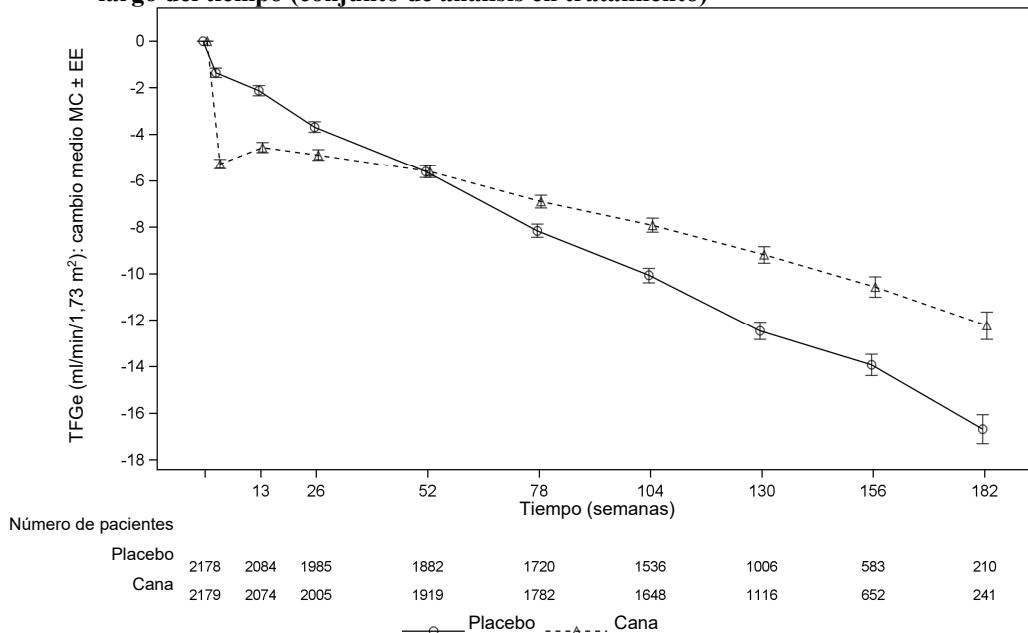
La evaluación de los objetivos de eficacia primaria y secundarios se llevaron a cabo utilizando un nivel alfa bilateral de 0,022 y 0,038, respectivamente.

†La muerte CV se presenta como componente del objetivo primario compuesto y como objetivo secundario, que se sometió a una prueba de hipótesis formal.

Tal y como se indica en la Figura 5, la TFGe de los pacientes tratados con placebo presentó un descenso lineal progresivo a lo largo del tiempo; por el contrario, el grupo de canagliflozina mostró un descenso agudo en la Semana 3, seguido de un declive atenuado a lo largo del tiempo; a partir de la

Semana 52, la reducción de la media de mínimos cuadrados en la TFGe fue menor en el grupo de canagliflozina que en el grupo placebo, y el efecto del tratamiento se mantuvo hasta la finalización del tratamiento.

**Figura 5: Cambio en la media de mínimos cuadrados (MC) de la TFGe respecto al nivel basal a lo largo del tiempo (conjunto de análisis en tratamiento)**



En CREDENCE, la incidencia de acontecimientos renales adversos fue menor en el grupo de canagliflozina 100 mg que en el grupo placebo (5,71 y 7,91 por 100 pacientes/año en los grupos de canagliflozina 100 mg y placebo, respectivamente).

### Población pediátrica

#### *Eficacia glucémica y seguridad en niños a partir de los 10 años de edad*

El estudio DIA3018 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 2 brazos, de grupos paralelos, multicéntrico, de 52 semanas de duración, con un período principal de tratamiento doble ciego de 26 semanas, seguido de un período de extensión de tratamiento doble ciego de 26 semanas. El estudio incluyó a niños a partir de los 10 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 y un control glucémico inadecuado ( $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5\% \text{ a } \leq 11,0\%$ ) que, previo al cribado, estaban solo con dieta y ejercicio, o, como tratamiento complementario a la dieta y ejercicio, recibían una dosis estable de metformina (con o sin insulina) o una monoterapia estable de insulina. Un total de 171 pacientes fueron aleatorizados a 2 grupos de tratamiento (Invokana 100 mg o placebo). La edad media de los pacientes fue de 14,3 años, siendo el 47,4% de ellos menores de 15 años. De los 84 pacientes que recibieron Invokana, 33 pacientes que tenían una  $\text{HbA}_{1c} \geq 7,0\%$  y una  $\text{TFGe} \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  en la semana 12 fueron re-aleatorizados en la semana 13, 16 continuaron con 100 mg y 17 aumentaron la dosis a 300 mg. Al inicio del estudio, la media de  $\text{HbA}_{1c}$  fue del 8,0% (8,3% en el grupo de placebo y 7,8% en el grupo de canagliflozina). La diferencia de la variación media ajustada en la  $\text{HbA}_{1c}$  en la semana 26 entre la canagliflozina (N=77) y el placebo (N=80) de -0,76% fue clínica y estadísticamente significativa (IC del 95%: -1,25, -0,27; p=0,002).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de canagliflozina es esencialmente similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Después de la administración de una dosis oral única de 100 mg y 300 mg en sujetos sanos, canagliflozina se absorbió rápidamente, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas (mediana de la  $T_{max}$ ) entre 1 y 2 horas después de la dosis. La  $C_{max}$  plasmática y la AUC de canagliflozina aumentaron de manera proporcional a la dosis de 50 mg a 300 mg. La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) (expresada como media  $\pm$  desviación estándar) fue de  $10,6 \pm 2,13$  horas y de

13,1 ± 3,28 horas con las dosis de 100 mg y 300 mg, respectivamente. El estado estacionario se alcanzó después de 4 días a 5 días de administración de una dosis diaria de canagliflozina 100 mg a 300 mg. Canagliflozina no exhibe una farmacocinética dependiente del tiempo y se acumula en el plasma hasta el 36% después de administrar dosis múltiples de 100 mg y 300 mg.

### Absorción

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

### Distribución

El volumen medio de distribución de canagliflozina en estado estacionario tras una infusión intravenosa única en sujetos sanos fue de 83,5 litros, lo que sugiere una extensa distribución en los tejidos. Canagliflozina se une extensamente a las proteínas del plasma (99%), sobre todo a la albúmina. La unión a las proteínas es independiente de las concentraciones plasmáticas de canagliflozina. La unión a proteínas plasmáticas no se ve alterada significativamente en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### Biotransformación

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

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

### Eliminación

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

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

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

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

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

50 ml/min a < 80 ml/min), 8 sujetos con insuficiencia renal moderada (CrCl de 30 ml/min a < 50 ml/min) y 8 sujetos con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min), así como 8 sujetos con ERT en hemodiálisis.

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

La eliminación de canagliflozina mediante hemodiálisis fue irrelevante.

#### *Insuficiencia hepática*

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

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Población pediátrica*

Un estudio fase 1 analizó la farmacocinética y la farmacodinamia de canagliflozina en niños y adolescentes de  $\geq 10$  a < 18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2. Las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas observadas fueron consistentes con las observadas en adultos.

Se examinaron los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos recopilados de los estudios de fase 1 y fase 3 de canagliflozina en niños a partir de los 10 años de edad con diabetes mellitus tipo 2. La administración oral de canagliflozina de 100 mg y 300 mg dio como resultado respuestas consistentes con las encontradas en pacientes adultos.

El modelo farmacométrico sugiere que las exposiciones en niños de bajo peso corporal (que pesan <50 kg) tras la administración de 300 mg una vez al día pueden superar las exposiciones en adultos alcanzadas con la misma dosis (véanse también las secciones 4.2 y 4.4).

#### *Otras poblaciones especiales*

##### *Farmacogenética*

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

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

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

Un estudio realizado en ratas jóvenes a las que se les administró canagliflozina desde el día 21 hasta el día 90 después del parto, no mostró aumento de sensibilidad comparado con los efectos observados en ratas adultas. Sin embargo, se observó dilatación de la pelvis renal con un Nivel de Exposición sin Efectos Observados (NOEL), a exposiciones 2,4 veces y 0,5 veces la exposición clínica a la dosis de 100 mg y 300 mg, respectivamente, y no revertió totalmente dentro del periodo de recuperación de aproximadamente un mes. Los hallazgos renales persistentes en ratas jóvenes pueden ser muy probablemente atribuidos a la reducción de la capacidad del riñón de rata en desarrollo para manejar el aumento de volumen de orina causado por canagliflozina, ya que la maduración funcional del riñón de rata continua hasta las 6 semanas de edad.

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Núcleo de los comprimidos

Lactosa

Celulosa microcristalina (E460[i])

Hidroxipropil celulosa (E463)

Croscarmelosa sódica (E468)

Estearato de magnesio (E572)

#### Recubrimiento con película

#### Invokana 100 mg comprimidos recubiertos con película

Alcohol polivinílico (E1203)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol/PEG 3350 (E1521)

Talco (E553b)

Óxido de hierro amarillo (E172)

#### Invokana 300 mg comprimidos recubiertos con película

Alcohol polivinílico (E1203)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol /PEG 3350 (E1521)

Talco (E553b)

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Período de validez

3 años.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster precortado unidosis de cloruro de polivinilo/aluminio (PVC/Al).

Envases de 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1, y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### Invokana 100 mg comprimidos recubiertos con película

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

### Invokana 300 mg comprimidos recubiertos con película

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

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

Fecha de la primera autorización: 15 de noviembre de 2013

Fecha de la última renovación: 26 de julio de 2018

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu> y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

## **ANEXO II**

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

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

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

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- Informes periódicos de seguridad (IPSSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

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

- Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CARTONAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Invokana 100 mg comprimidos recubiertos con película

Invokana 300 mg comprimidos recubiertos con película

canagliflozina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película.

10 x 1 comprimidos recubiertos con película

30 x 1 comprimidos recubiertos con película

90 x 1 comprimidos recubiertos con película

100 x 1 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

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

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

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN****10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/884/001 (100 mg – 10x1 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/13/884/002 (100 mg – 30x1 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/13/884/003 (100 mg – 90x1 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/13/884/004 (100 mg – 100x1 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/13/884/005 (300 mg – 10x1 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/13/884/006 (300 mg – 30x1 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/13/884/007 (300 mg – 90x1 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/13/884/008 (300 mg – 100x1 comprimidos recubiertos con película)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

invokana 100 mg  
invokana 300 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS****BLÍSTERES****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Invokana 100 mg comprimidos

Invokana 300 mg comprimidos

canagliflozina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN****3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

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

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

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

#### Contenido del prospecto

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

#### 1. Qué es Invokana y para qué se utiliza

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

Invokana se utiliza:

- para el tratamiento de adultos y niños a partir de los 10 años de edad con diabetes tipo 2.

Este medicamento actúa eliminando una mayor cantidad de azúcar de su cuerpo a través de la orina. De esta forma disminuye la cantidad de azúcar en su sangre y puede ayudar a prevenir la enfermedad cardíaca en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). También ayuda a retrasar el deterioro de la función renal en pacientes con DMT2 mediante un mecanismo que va más allá de la reducción de la glucosa en la sangre.

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

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

#### ¿Qué es la diabetes tipo 2?

La diabetes tipo 2 es un trastorno en el cual el organismo no fabrica insulina suficiente y la insulina que produce no funciona bien. También puede ser que su organismo fabrique demasiado azúcar.

Cuando esto ocurre, el azúcar (glucosa) se acumula en la sangre. Esto puede producir enfermedades médicas graves, como enfermedad cardiaca, enfermedad renal, ceguera y amputaciones.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Invokana

### No tome Invokana:

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

### Advertencias y precauciones

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

- para saber que puede hacer para prevenir la deshidratación (ver sección 4 para síntomas de deshidratación)
- si tiene diabetes tipo 1 porque Invokana no se debe usar para tratar esta enfermedad
- si experimenta pérdida rápida de peso, náuseas o vómitos, dolor de estómago, sed excesiva, respiración rápida y profunda, confusión, somnolencia o cansancio poco habituales, olor dulce en su aliento, sabor dulce o metálico en su boca u olor diferente de su orina o sudor, consulte con su médico o acuda inmediatamente al hospital más cercano. Estos síntomas pueden ser señales de una “cetoacidosis diabética” – un problema raro pero grave, algunas veces potencialmente mortal que puede tener con la diabetes debido al aumento de los niveles de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre, detectados en los análisis. El riesgo de desarrollar “cetoacidosis diabética” puede aumentar con el ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, deshidratación, reducción repentina de la dosis de insulina o mayor necesidad de insulina debido a cirugía mayor o enfermedad grave.
- si va a someterse a una intervención quirúrgica importante o a un procedimiento que requiera un ayuno prolongado, pregunte a su médico si debe dejar de tomar Invokana y cuándo debe empezar a tomarlo de nuevo.
- si tiene cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes con niveles altos de azúcar, pérdida rápida de peso, náuseas o vómitos). Invokana no se debe usar para tratar esta enfermedad
- si tiene problemas renales graves o necesita diálisis
- si tiene problemas hepáticos graves
- si ha tenido alguna vez enfermedad cardíaca grave o si ha tenido un ictus
- si está tomando medicamentos para disminuir su presión arterial (antihipertensivos) o ha tenido alguna vez baja presión arterial (hipotensión). Puede encontrar más información en la sección “Otros medicamentos e Invokana”
- si ha tenido una amputación en un miembro inferior
- Es importante que vigile sus pies de forma regular y cumpla con cualquier otro consejo acerca del cuidado del pie, además de la adecuada hidratación que le haya indicado su médico. Debe informar inmediatamente a su médico si nota cualquier herida o decoloración, o si experimenta cualquier sensibilidad o dolor en sus pies. Algunos estudios indican que tomar canagliflozina puede haber contribuido al riesgo de amputación en miembros inferiores (principalmente amputaciones de los dedos de los pies y mediopié)
- Consulte con su médico de forma inmediata si presenta una combinación de síntomas de dolor, dolor a la palpación, enrojecimiento o inflamación de los genitales o de la zona entre los genitales y el ano, con fiebre o malestar general. Estos síntomas podrían ser un signo de una infección rara pero grave, incluso potencialmente mortal, denominada fascitis necrosante del perineo o gangrena de Fournier, que destruye el tejido bajo la piel. La gangrena de Fournier se debe tratar inmediatamente.
- si tiene síntomas de una infección genital por hongos como irritación, picor, secreción inusual u olor.
- si tiene una infección grave de riñón o del tracto urinario con fiebre. Su médico puede pedirle que deje de tomar Invokana hasta que se haya recuperado.

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

## **Funcionamiento de los riñones**

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

## **Glucosa en orina**

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

## **Niños y adolescentes**

Invokana se puede utilizar en niños a partir de los 10 años de edad. No se dispone de datos en niños menores de 10 años de edad. Invokana no está recomendado en niños menores de 10 años.

## **Otros medicamentos e Invokana**

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

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

- otros antidiabéticos, ya sea insulina o una sulfonilurea (como glimepirida o glipizida), puede que su médico decida reducir su dosis para evitar una bajada excesiva de los niveles de azúcar en sangre (hipoglucemia)
- medicamentos para bajar la presión sanguínea (antihipertensivos), incluyendo diuréticos (medicamentos utilizados para eliminar el exceso de líquidos en su organismo) ya que este medicamento también puede bajar su presión sanguínea por eliminación de líquidos en el organismo. En la sección 4 se enumeran posibles síntomas de excesiva pérdida de líquidos en su organismo
- Hierba de San Juan o hipérico (un medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión)
- carbamazepina, fenitoína o fenobarbital (medicamentos utilizados para controlar las convulsiones)
- litio (medicamento utilizado para tratar el trastorno bipolar)
- efavirenz o ritonavir (medicamento utilizado para tratar la infección por el VIH)
- rifampicina (antibiótico utilizado para tratar la tuberculosis)
- colestiramina (medicamento utilizado para reducir los niveles de colesterol en sangre). Ver sección 3, "Cuando esté tomando este medicamento"
- digoxina o digitoxina (medicamentos utilizados para ciertos problemas cardíacos). Si toma Invokana, es posible que haya que medir los niveles de digoxina o digitoxina en su sangre
- dabigatrán (medicamento anticoagulante que disminuye el riesgo de formación de coágulos de sangre).

## **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Invokana no se debe utilizar durante el embarazo. Consulte a su médico la mejor forma de interrumpir Invokana y controlar su glucosa sanguínea tan pronto como sepa que está embarazada.

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

## **Conducción y uso de máquinas**

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

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

#### **Invokana contiene lactosa**

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

#### **Invokana contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **3. Cómo tomar Invokana**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

#### **Cuánto debe tomar**

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

#### **Cuando esté tomando este medicamento**

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

Su médico puede recetarle Invokana con algún otro medicamento antihiperglucémico.

Recuerde tomar todos los medicamentos siguiendo las instrucciones de su médico para conseguir los mejores resultados para su salud.

#### **Dieta y ejercicio**

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

#### **Si toma más Invokana del que debe**

Si toma más medicamento del que debe, consulte a su médico o acuda inmediatamente al hospital más cercano.

#### **Si olvidó tomar Invokana**

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

#### **Si interrumpe el tratamiento con Invokana**

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

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

#### 4. Posibles efectos adversos

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

**Deje de tomar Invokana y consulte a un médico o acuda inmediatamente al hospital más cercano si advierte alguno de los siguientes efectos adversos graves:**

**Reacción alérgica grave (rara, puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)**

Posibles síntomas de reacción alérgica grave pueden incluir:

- hinchazón de la cara, labios, boca, lengua, o garganta que puede provocar dificultad para respirar o tragar.

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

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

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

Esto puede ocurrir independientemente de los niveles de glucosa en sangre. La cetoacidosis diabética se puede producir con mayor frecuencia a medida que empeora la función renal. Su médico puede decidir interrumpir el tratamiento con Invokana de forma temporal o permanente.

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

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

Posibles síntomas de deshidratación son:

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

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

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

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

Posibles síntomas de una bajada de azúcar en sangre son:

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

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

#### **Infecciones del tracto urinario (frecuentes, pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)**

- Estos son signos de una infección grave del tracto urinario, p.ej.:
  - fiebre y/o escalofríos
  - sensación de quemazón cuando pasa líquido (orinando)
  - dolor en su espalda o costado.

Aunque poco frecuente, si usted observa sangre en su orina, informe a su médico inmediatamente.

#### **Otros efectos adversos:**

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

- infecciones vaginales por hongos

#### **Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)**

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

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

- erupción cutánea o enrojecimiento de la piel, esto puede causar picor e incluir bultos protuberantes, erupción con exudación o ampollas
- habones
- los análisis de sangre pueden mostrar alteraciones relacionadas con la función renal (creatinina o urea elevados) o potasio elevado
- los análisis de sangre pueden mostrar aumento de los niveles de fosfato en sangre
- fractura ósea
- fallo del riñón (principalmente como consecuencia de la pérdida de gran cantidad de líquido de su organismo)
- amputaciones en miembros inferiores (principalmente los dedos de los pies) especialmente si tiene alto riesgo de enfermedad cardiaca
- fimosis – dificultad para retirar el prepucio del extremo del pene
- reacciones cutáneas tras la exposición a la luz solar.

#### **Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

- fascitis necrosante del perineo o gangrena de Fournier, una infección grave de los tejidos blandos de los genitales o de la zona entre los genitales y el ano.

#### **Comunicación de efectos adversos**

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

## **5. Conservación de Invokana**

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

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

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

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Invokana

- El principio activo es canagliflozina.
  - Cada comprimido contiene canagliflozina hemihidrato, equivalente a 100 mg o 300 mg de canagliflozina.
- Los demás componentes son:
  - núcleo del comprimido: lactosa (ver sección 2 “Invokana contiene lactosa”), celulosa microcristalina (E460[i]), hidroxipropil celulosa (E463), croscarmelosa sódica (E468) y estearato de magnesio (E572).
  - recubrimiento con película: alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), macrogol/ PEG 3350 (E1521) y talco (E553b). El comprimido de 100 mg contiene también óxido de hierro amarillo (E172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización

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

### Responsable de la fabricación

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

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

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

**България**  
“Берлин-Хеми/А. Менарини България”  
ЕООД  
Тел.: +359 2 454 0950  
bcsوفia@berlin-chemie.com

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

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

**Deutschland**  
Berlin-Chemie AG  
Tel: +49 (0)30 6707-0

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

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

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

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

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

**Ireland**  
A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd  
Tel: +353 1 284 6744  
medinfo@menarini.ie

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

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

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

**Malta**  
AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

**Slovenija**  
Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

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

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

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

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

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

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

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

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

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).