INVOKANA®
CANAGLIFLOZINA 300 mg
Comprimidos recubiertos

Vía oral | Venta Bajo Receta Simple

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de 300 mg contiene: canagliflozina 300 mg (correspondiente a 306 mg de canagliflozina hemihidrato).
Excipientes: estearato de magnesio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, hiprolosa, lactosa anhidra, Opadry II 85F18422 blanco (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, macrogol, talco, dióxido de titanio).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2).
Código ATC: A10BK02.

INDICACIONES

INVOKANA® (canagliflozina) está indicado:

- como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.
- para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos importantes (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal) en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida (ECV).
- para reducir el riesgo de enfermedad renal en etapa terminal (ERET), duplicación de la creatinina sérica, muerte cardiovascular (CV) y hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética con albuminuria mayor a 300 mg/día.

Limitación de uso
INVOKANA® no está recomendado para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (Ver "Advertencias y precauciones, Disminución del volumen").

No se recomienda INVOKANA® para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 con una TFGe menor a 30 ml/min/1,73 m^2. Es probable que INVOKANA® sea ineficaz en este entorno debido a su mecanismo de acción.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Antes del inicio de INVOKANA®

Evaluar la función renal antes de iniciar INVOKANA® y según lo clínicamente indicado (ver "Posología y forma de administración, Dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal" y "Advertencias y precauciones, Disminución del volumen").

En pacientes con disminución del volumen, corregir esta condición antes de iniciar INVOKANA® (ver "Advertencias y precauciones" y "Uso en poblaciones específicas").

Administración y Dosis recomendada

- La dosis recomendada de INVOKANA® es de 100 mg por vía oral una vez al día, tomada antes de la primera comida del día.
- Para un control glucémico adicional, la dosis de INVOKANA® puede aumentarse hasta la dosis máxima recomendada de 300 mg una vez al día

Dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal

En la Tabla 1 se ofrecen recomendaciones posológicas para pacientes con insuficiencia renal, basadas en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe).

Tabla 1: Dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal

Tasa de filtración glomerular estimada [TFGe (mL/min/1,73 m^2)].	Dosis recomendada
TFGe 30 a menor a 60	La dosis máxima recomendada es de 100 mg por vía oral una vez al día.
TFGe menor a 30	• No se recomienda el inicio • Los pacientes que toman INVOKANA® con albuminuria mayor a 300 mg/día pueden continuar con INVOKANA® 100 mg una vez al día para reducir el riesgo de ESRD, duplicación de la creatinina sérica, muerte CV y hospitalización por falla cardiaca (ver "Indicaciones" y "Uso en poblaciones específicas").

Uso concomitante con inductores de la enzima UDP-glucuronil transferasa (UGT)

Cuando se coadministre INVOKANA® con un inductor de UGT (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir), aumente la dosis de INVOKANA® basada en la función renal (ver "Interacción medicamentosas"):

- En pacientes con TFGe de 60 ml/min/1,73 m^2 o más, aumente la dosis a 200 mg por vía oral una vez al día en pacientes que actualmente toleran INVOKANA® 100 mg una vez al día. La dosis máxima recomendada de INVOKANA® es de 300 mg una vez al día.
- En pacientes con TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m^2, aumente a una dosis máxima recomendada de 200 mg por vía oral una vez al día en pacientes que actualmente toleran INVOKANA® 100 mg una vez al día.

Interrupción Temporal por Cirugía

Suspender INVOKANA® al menos 3 días, si es posible, antes de una cirugía mayor o procedimientos asociados con ayuno prolongado. Reanude INVOKANA® cuando el paciente esté clínicamente estable y haya reanudado la ingesta oral (ver "Advertencias y Precauciones, Cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y otras cetoacidosis" y "Propiedades Farmacológicas, Propiedades Farmacodinámicas").

CONTRAINDICACIONES

INVOKANA® está contraindicado en pacientes con una reacción grave de hipersensibilidad a INVOKANA®, como anafilaxia o angioedema (ver "Advertencias y Precauciones, Reacciones de hipersensibilidad" y "Reacciones Adversas, Experiencias de Estudios Clínicos, Experiencia posterior a la comercialización").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y otras cetoacidosis

En pacientes con diabetes mellitus tipo 1, INVOKANA® aumenta significativamente el riesgo de cetoacidosis diabética, un evento potencialmente mortal, más allá de la tasa inicial. En ensayos controlados con placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, el riesgo de cetoacidosis aumentó notablemente en pacientes que recibieron inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) en comparación con los pacientes que recibieron placebo; este riesgo puede ser mayor con dosis más altas de INVOKANA®. INVOKANA® no está indicado para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

La diabetes mellitus de tipo 2 y los trastornos pancreáticos (por ejemplo, antecedentes de pancreatitis o cirugía pancreática) también son factores de riesgo de cetoacidosis. Se han notificado después de la comercialización casos mortales de cetoacidosis en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que utilizaban inhibidores de SGLT2, incluido INVOKANA®.

Las condiciones precipitantes de la cetoacidosis diabética u otras cetoacidosis incluyen enfermedad febril aguda, ingesta calórica reducida, dieta cetogénica, cirugía, reducción de la dosis de insulina, depleción de volumen y abuso de alcohol.

Los signos y síntomas son compatibles con la deshidratación y la acidosis metabólica grave e incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar general y dificultad respiratoria. Los niveles de glucosa en sangre en el momento de la presentación pueden estar por debajo de los típicamente esperados para la cetoacidosis diabética (por ejemplo, menos de 250 mg/dL). La cetoacidosis y la glucosuria pueden persistir más tiempo de lo esperado. La excreción urinaria de glucosa persiste durante 3 días después de suspender INVOKANA® (ver "Propiedades Farmacológicas, Propiedades Farmacodinámicas"); sin embargo, se han notificado posterior a la comercialización casos de cetoacidosis y glucosuria que han durado más de 6 días y algunos hasta 2 semanas después de suspender los inhibidores de SGLT2.

Considere la monitorización de cetonas en pacientes con riesgo de cetoacidosis si la situación

clínica lo indica. Evalúe la cetoacidosis independientemente de los niveles de glucosa en sangre que se presenten en pacientes que presentan signos y síntomas compatibles con acidosis metabólica grave. Si se sospecha cetoacidosis, suspenda INVOKANA®, evalúe y trate rápidamente la cetoacidosis, si se confirma. Monitoree a los pacientes para determinar la resolución de la cetoacidosis antes de reiniciar INVOKANA®.

Suspenda INVOKANA®, si es posible, en situaciones clínicas temporales que puedan predisponer a los pacientes a la cetoacidosis. Reanude INVOKANA® cuando el paciente esté clínicamente estable y haya reanudado la ingesta oral (ver "Posología y Forma de administración, Interrupción temporal por cirugía").

Eduque a todos los pacientes sobre los signos y síntomas de la cetoacidosis e indíqueles que suspendan INVOKANA® y busquen atención médica de inmediato si se presentan signos y síntomas.

Amputación de miembros inferiores

Se observó un riesgo aumentado de amputaciones de extremidades inferiores asociado con el uso de INVOKANA® versus el placebo en CANVAS (5,9 versus 2,8 eventos por 1000 pacientes-año) y CANVAS-R (7,5 versus 4,2 eventos por 1000 pacientes-año), dos ensayos aleatorizados, controlados con placebo que evaluaron pacientes con diabetes tipo 2 con enfermedad cardiovascular establecida o que estaban en riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular. Se observó el riesgo de amputaciones de miembros inferiores en ambos regímenes de dosis de 100 mg y 300 mg una vez al día. Los datos de amputación de CANVAS y CANVAS-R se muestran en las Tablas 3 y 4, respectivamente (ver "Reacciones Adversas").

Las amputaciones de dedos del pie y del pie medio (99 de 140 pacientes con amputaciones recibiendo INVOKANA® en los dos ensayos) fueron las más frecuentes; sin embargo, también se observaron amputaciones de la pierna, por debajo y por encima de la rodilla (41 de 140 pacientes con amputaciones recibiendo INVOKANA® en los dos ensayos). Algunos pacientes tuvieron múltiples amputaciones, algunas involucrando ambos miembros inferiores.

Infecciones de las extremidades inferiores, gangrena y úlceras del pie diabético fueron los eventos médicos precipitantes más comunes que condujeron a la necesidad de una amputación. El riesgo de amputación fue mayor en pacientes con historia basal de amputación previa, enfermedad vascular periférica y neuropatía.

Antes de iniciar INVOKANA®, considere factores en la historia del paciente que puedan predisponer a la necesidad de amputaciones, como antecedentes de amputación previa, enfermedad vascular periférica, neuropatía y úlceras de pie diabético. Asesorar a los pacientes sobre la importancia del cuidado preventivo rutinario de los pies. Vigile a los pacientes que reciben INVOKANA® para detectar signos y síntomas de infección (incluyendo osteomielitis), dolor o sensibilidad nuevos, llagas o úlceras en los miembros inferiores, e interrumpa INVOKANA® si ocurren estas complicaciones.

Disminución del volumen

INVOKANA® puede causar una contracción del volumen intravascular que a veces puede manifestarse como hipotensión sintomática o cambios transitorios agudos en la creatinina (Ver "Reacciones adversas"). En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que reciben inhibidores de SGLT2, incluido INVOKANA®, ha habido informes posteriores a la comercialización de daño renal agudo que probablemente esté relacionado con la depleción de volumen, algunos requiriendo hospitalizaciones y diálisis. Los pacientes con insuficiencia renal (TFGe menor a 60 ml/min/1,73 m^2), pacientes de edad avanzada o pacientes que reciben diuréticos del asa pueden tener un mayor riesgo de disminución del volumen o hipotensión. Antes de iniciar INVOKANA® en pacientes con una o más de estas características, evalúe y corrija el estado del volumen. Vigile los signos y síntomas de la disminución de volumen después de iniciar la terapia.

Urosepsis y pielonefritis

Ha habido reportes posteriores a la comercialización de infecciones serias de vías urinarias incluyendo urosepsis y pielonefritis que han requerido hospitalización en pacientes tratados con INVOKANA®. El tratamiento con INVOKANA® aumenta el riesgo de infecciones de vías urinarias. Los pacientes deben ser evaluados para detectar signos y síntomas de infecciones de vías urinarias y deben recibir tratamiento de inmediato, según sea el caso (ver "Reacciones Adversas").

Hipoglucemia con el uso concomitante con insulina y secretagogos de insulina

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina causan hipoglucemia. INVOKANA® puede aumentar el riesgo de hipoglucemia cuando se combina con insulina o un secretagogo de insulina (ver "Reacciones Adversas"). Por lo tanto, puede requerirse una dosis más baja de insulina o de un secretagogo de insulina a fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con INVOKANA®.

Fascitis necrotizante del perineo (Gangrena de Fournier)

Se han identificado reportes de fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier), una infección necrotizante poco frecuente pero seria y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente, en la vigilancia posterior a la comercialización en pacientes con diabetes mellitus que recibían inhibidores de SGLT2, incluido INVOKANA®. Se han registrado casos tanto en mujeres como en hombres. Los resultados serios han incluido hospitalización, cirugías múltiples y muerte.

Los pacientes tratados con INVOKANA® que presenten dolor o sensibilidad, eritema o hinchazón en la zona genital o perineal, junto con fiebre o malestar, deben ser evaluados para determinar la presencia de fascitis necrotizante. En caso de sospecha, comenzar el tratamiento inmediatamente con antibióticos de amplio espectro y, si es necesario, desbridamiento quirúrgico. Suspender INVOKANA®, vigilar de cerca los niveles de glucosa en la sangre, y proporcionar una terapia alternativa apropiada para el control glucémico.

Infecciones micóticas genitales

INVOKANA® aumenta el riesgo de infecciones micóticas genitales. Los pacientes con historial de infecciones micóticas genitales y los hombres incircuncisos tienen más

probabilidades de desarrollar infecciones micóticas genitales (ver "Reacciones Adversas"). Estos pacientes deben vigilarse y recibir el tratamiento adecuado.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y anafilaxia, con el uso de INVOKANA®. Estas reacciones generalmente se presentaron en cuestión de horas a días después de iniciar el tratamiento con INVOKANA®. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad, debe suspenderse el uso de INVOKANA®; el paciente debe ser tratado y vigilado hasta que se resuelvan los signos y síntomas (ver "Contraindicaciones" y "Reacciones Adversas").

Fractura ósea

Se ha observado un aumento en el riesgo de fracturas óseas, que se han presentado a partir de 12 semanas después de iniciar el tratamiento, en pacientes tratados con INVOKANA® en el ensayo CANVAS (ver "Estudios clínicos"). Deben considerarse los factores que contribuyen al riesgo de fractura antes de iniciar la administración de INVOKANA® (ver "Reacciones Adversas").

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas importantes se describen a continuación y en otras secciones del prospecto:

- Cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes tipo 1 y otras cetoacidosis (ver "Advertencias y precauciones")
- Amputación de Miembros Inferiores (ver "Advertencias y precauciones")
- Disminución del volumen (ver "Advertencias y precauciones")
- Urosepsis y pielonefritis (ver "Advertencias y precauciones")
- Hipoglucemia con el uso concomitante con insulina y secretagogos de insulina (ver "Advertencias y precauciones")
- Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) (ver "Advertencias y precauciones")
- Infecciones micóticas genitales (ver "Advertencias y precauciones")
- Reacciones de hipersensibilidad (ver "Advertencias y precauciones")
- Fractura ósea (ver "Advertencias y precauciones")

Experiencia de estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

<u>Grupo de estudios controlados con placebo para el control glucémico</u>
Los datos de la Tabla 2 se derivan de cuatro estudios clínicos controlados con placebo de 26 semanas en los que se utilizó INVOKANA® como monoterapia en un ensayo y como

complemento terapéutico en tres ensayos (ver "Estudios Clínicos"). Estos datos reflejan la exposición de 1.667 pacientes a INVOKANA® y un promedio de duración de la exposición a INVOKANA® de 24 semanas. Los pacientes recibieron 100 mg de INVOKANA® (N=833), INVOKANA® 300 mg (N=834) o placebo (n=646) una vez al día. La edad promedio de la población fue de 56 años y el 2% eran mayores de 75 años de edad. El cincuenta por ciento (50%) de la población era masculina y el 72% eran caucásicos, el 12% eran asiáticos, y el 5% eran negros o afroamericanos. Al inicio la población había tenido diabetes durante un promedio de 7,3 años, con un promedio de HbA1C del 8,0%, y el 20% presentaba complicaciones microvasculares de la diabetes. La función renal basal era normal o estaba levemente alterada (TFGe promedio de 88 ml/min/1,73 m^2).

La Tabla 2 muestra las reacciones adversas más frecuentes asociadas con el uso de INVOKANA®. Estas reacciones adversas no estuvieron presentes al inicio, ocurrieron más comúnmente con INVOKANA® que con placebo, y se produjeron en al menos el 2% de los pacientes tratados con INVOKANA® 100 mg o INVOKANA® 300 mg.

Tabla 2: Reacciones adversas del grupo de cuatro estudios controlados con placebo de 26 semanas reportadas en ≥ 2% de los pacientes tratados con INVOKANA®*

Reacción adversa	**Placebo N=646**	**INVOKANA® 100 mg N=833**	**INVOKANA® 300 mg N=834**
Infecciones de vías urinarias‡	3,8%	5,9%	4,4%
Aumento de la micción§	0,7%	5,1%	4,6%
Sed#	0,1%	2,8%	2,4%
Estreñimiento	0,9%	1,8%	2,4%
Náuseas	1,6%	2,1%	2,3%
	N=312	**N=425**	**N=430**
Infecciones micóticas genitales femeninas†	2,8%	10,6%	11,6%
Prurito vulvovaginal	0,0%	1,6%	3,2%
	N=334	**N=408**	**N=404**
Infecciones micóticas genitales masculinas¶	0,7%	4,2%	3,8%

* Los cuatro estudios controlados con placebo incluyeron un estudio de monoterapia y tres estudios como complemento en combinación con metformina, metformina y sulfonilurea, o metformina y pioglitazona.

† Las infecciones micóticas genitales femeninas incluyen las siguientes reacciones adversas: candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal, vulvovaginitis, infección vaginal, vulvitis e infección micótica genital.

‡ Las infecciones de vías urinarias incluyen las siguientes reacciones adversas: infección de vías urinarias, cistitis, infecciones renales y urosepsis.

§ El aumento de la micción incluye las siguientes reacciones adversas: poliuria, polaquiuria, aumento de la producción de orina, urgencia para orinar y nicturia.

¶ Las infecciones micóticas genitales masculinas incluyen las siguientes reacciones adversas: balanitis o balanopostitis, balanitis por Candida, e infección micótica genital.

La sed incluye las siguientes reacciones adversas: sed, sequedad de boca y polidipsia.

Nota: Los porcentajes fueron ponderados por los estudios. La importancia relativa de cada estudio fue proporcional a la media armónica de los tres tamaños de la muestra de tratamiento.

El dolor abdominal también fue reportado más comúnmente en pacientes en tratamiento con INVOKANA® 100 mg (1,8%), 300 mg (1,7%) que en pacientes en tratamiento con el placebo (0,8%).

Estudio controlado con placebo en nefropatía diabética

Se evaluó la aparición de reacciones adversas de INVOKANA® en pacientes que participaban en CREDENCE, un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética con albuminuria > 300 mg/día (ver "Estudios clínicos"). Estos datos reflejan la exposición de 2201 pacientes a INVOKANA® y una duración media de la exposición a INVOKANA® de 137 semanas.

- La tasa de amputaciones de miembros inferiores asociadas con el uso de INVOKANA® 100 mg en relación con el placebo fue de 12,3 versus 11,2 eventos por 1000 pacientes-años, respectivamente, con una duración media del seguimiento de 2,6 años.
- La incidencia de hipotensión fue de 2,8% y 1,5% con INVOKANA® 100 mg y con placebo, respectivamente.

Grupo de estudios controlados con placebo y con activo, para el control glucémico y resultados cardiovasculares

La aparición de reacciones adversas a INVOKANA® fue evaluada en pacientes que participaron en estudios clínicos controlados con placebo y controlados con activo y en un análisis integrado de dos ensayos cardiovasculares, CANVAS y CANVAS-R.

Los tipos y la frecuencia de las reacciones adversas más frecuentes observadas en el grupo de los ocho estudios clínicos (que reflejan una exposición de 6177 pacientes a INVOKANA®), fueron consistentes con los enumerados en la Tabla 2. Los porcentajes fueron ponderados por los estudios. La importancia relativa de cada estudio fue proporcional a la media armónica de los tres tamaños de la muestra de tratamiento. En este grupo, INVOKANA® también estuvo asociado con las reacciones adversas de fatiga (1,8%, 2,2%, y 2,0%, con el comparador, INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente) y pérdida de la fuerza o energía (es decir, astenia) (0,6%, 0,7%, y 1,1%, con el comparador, INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente).

En el grupo de los ocho estudios clínicos, la tasa de incidencia de pancreatitis (aguda o crónica) fue del 0,1%, 0,2% y 0,1% en los pacientes que recibieron el comparador, INVOKANA® 100 mg, e INVOKANA® 300 mg, respectivamente.

En el grupo de los ocho estudios clínicos, las reacciones adversas relacionadas con hipersensibilidad (incluyendo eritema, sarpullido, prurito, urticaria y angioedema) ocurrieron en el 3,0%, 3,8% y 4,2% de los pacientes recibiendo el comparador, INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente. Cinco pacientes experimentaron reacciones adversas serias de hipersensibilidad con INVOKANA®, las cuales incluyeron 4 pacientes con urticaria y 1 paciente con sarpullido difuso y urticaria que aparecieron en las primeras horas después de la exposición a INVOKANA®. Entre estos pacientes, 2 pacientes suspendieron el tratamiento con INVOKANA®. Un paciente con urticaria presentó recurrencia al reiniciar el tratamiento con INVOKANA®.

Se presentaron reacciones adversas relacionadas con la fotosensibilidad (incluyendo reacción de fotosensibilidad, erupción de luz polimórfica y quemaduras de sol) en el 0,1%, 0,2% y 0,2% de los pacientes que recibieron el comparador, INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente.

Otras reacciones adversas que se produjeron más frecuentemente con INVOKANA® que con el comparador fueron:

Amputación de miembros inferiores

Se observó un riesgo mayor de amputaciones de extremidades inferiores asociado con el uso de INVOKANA® versus placebo en CANVAS (5,9 versus 2,8 eventos cada 1000 pacientes-años) y CANVAS-R (7,5 versus 4,2 eventos cada 1000 pacientes-años), dos ensayos aleatorizados, controlados con placebo que evaluaron pacientes con diabetes tipo 2 que tenían enfermedad cardiovascular establecida o estaban en riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular. Los pacientes en CANVAS y CANVAS-R fueron seguidos durante un promedio de 5,7 y 2,1 años, respectivamente (ver "Estudios Clínicos"). Los datos de amputación de CANVAS y CANVAS-R se muestran en las Tablas 3 y 4, respectivamente.

Tabla 3: AMPUTACIONES de CANVAS

	Placebo N=1441	**INVOKANA® 100mg N=1445**	**INVOKANA® 300mg N=1441**	**INVOKANA® (agrupados) N=2886**
Pacientes con amputación, n (%)	22 (1,5)	50 (3,5)	45 (3,1)	95 (3,3)
Amputaciones Totales	33	83	79	162
Tasa de incidencia de la amputación (por 1000 pacientes-años)	2,8	6,2	5,5	5,9
Cociente de riesgo (IC 95%)	--	2,24 (1,36, 3,69)	2,01 (1,20, 3,34)	2,12 (1,34, 3,38)

Nota: La incidencia se basa en el número de pacientes con al menos una amputación y no en el número total de eventos de amputación. El seguimiento de un paciente se calcula desde el Día 1 hasta la primera fecha del evento de amputación. Algunos pacientes tuvieron más de una amputación.

Tabla 4: AMPUTACIONES de CANVAS-R

	Placebo N=2903	**INVOKANA® 100mg (con ajuste ascendente a 300 mg) N=2904**
Pacientes con amputación, n (%)	25 (0,9)	45 (1,5)
Amputaciones totales	36	59
Tasa de incidencia de la amputación (por 1000 pacientes-años)	4,2	7,5
Relación de riesgos (IC 95%)	--	1,80 (1,10, 2,93)

Nota: La incidencia se basa en el número de pacientes con al menos una amputación y no en el número total de eventos de amputación. El seguimiento de un paciente se calcula desde el Día 1 hasta la primera fecha del evento de amputación. Algunos pacientes tuvieron más de una amputación.

Carcinoma de células renales

En el ensayo CANVAS (duración media del seguimiento de 5,7 años) (ver "Estudios clínicos"), la incidencia de carcinoma de células renales fue del 0,15% (2/1331) y del 0,29% (8/2716) para el placebo e INVOKANA®, respectivamente, excluyendo a pacientes con menos de 6 meses de seguimiento, menos de 90 días de tratamiento o antecedentes de carcinoma de células renales. No se pudo establecer una relación causal con INVOKANA® debido al número limitado de casos.

Reacciones adversas relacionadas con la disminución del volumen

INVOKANA® causa diuresis osmótica, la cual puede causar reducciones en el volumen intravascular. En ensayos clínicos para el control glucémico, el tratamiento con INVOKANA® estuvo asociado a un aumento dosis-dependiente de la incidencia de reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen (por ejemplo, hipotensión, mareos posturales, hipotensión ortostática, síncope y deshidratación). Se observó una mayor incidencia en pacientes en la dosis de 300 mg. Los tres factores asociados con el mayor aumento de las reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen en estos ensayos fueron el uso de diuréticos de asa, trastorno renal moderado (TFGe de 30 a menos de 60 ml/min/1,73 m^2), y edad de 75 años o más (Tabla 5) (ver "Uso en poblaciones específicas").

Tabla 5: Proporción de pacientes con al menos una reacción adversa relacionada con la depleción del volumen (resultados agrupados de 8 estudios clínicos para el control glucémico)

Característica basal	Grupo comparador* %	INVOKANA® 100 mg %	INVOKANA® 300 mg %
Población general	1,5%	2,3%	3,4%
75 años de edad y mayores†	2,6%	4,9%	8,7%
TFGe menor de 60 ml/min/1,73 m^2†	2,5%	4,7%	8,1%
Uso de diurético de asa†	4,7%	3,2%	8,8%

* Incluye los grupos de comparador con placebo y con activo

† Los pacientes podían haber tenido más de 1 factor de riesgo de la lista

Caídas

En un grupo de nueve estudios clínicos con una duración promedio de la exposición a INVOKANA® de 85 semanas, la proporción de pacientes que experimentaron caídas fue del 1,3%, 1,5% y 2,1% con el comparador, INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente. El mayor riesgo de caídas en los pacientes tratados con INVOKANA® se observó en las primeras semanas de tratamiento.

Infecciones micóticas genitales

En el grupo de cuatro estudios clínicos para el control glucémico controlados con placebo, las infecciones micóticas genitales femeninas (por ejemplo, infección micótica vulvovaginal, candidiasis vulvovaginal y vulvovaginitis) se presentaron en el 2,8%, 10,6% y 11,6% de las mujeres tratadas con el placebo, INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente. Los pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales presentaron más probabilidades de desarrollar infecciones micóticas genitales al recibir tratamiento con INVOKANA®. Las pacientes que desarrollaron infecciones micóticas genitales al recibir tratamiento con INVOKANA® presentaron más probabilidades de reincidencia recurrencia y requirieron tratamiento con agentes antimicóticos y antimicrobianos orales o tópicos. En las mujeres, la suspensión del tratamiento debido a infecciones micóticas genitales se presentó en el 0% y el 0,7% de las pacientes tratadas con placebo e INVOKANA®, respectivamente.

En el grupo de cuatro estudios clínicos controlados con placebo, las infecciones micóticas genitales masculinas (por ejemplo, balanitis por Candida, balanopostitis) se presentaron en

el 0,7%, 4,2% y 3,8% de los hombres tratados con el placebo, INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente. Las infecciones micóticas genitales masculinas ocurrieron más comúnmente en los hombres incircuncisos y en varones con historial previo de balanitis o balanopostitis. Los pacientes de sexo masculino que desarrollaron infecciones micóticas genitales al recibir tratamiento con INVOKANA® presentaron más probabilidades de padecer infecciones recurrentes (22% en el tratamiento con INVOKANA® versus ninguno con el placebo) y requirieron tratamiento con agentes antimicóticos y antimicrobianos orales o tópicos que los pacientes tratados con el comparador. En los hombres, la suspensión del tratamiento debido a infecciones micóticas genitales se presentó en el 0% y el 0,5% de los pacientes tratados con el placebo e INVOKANA®, respectivamente.

En el análisis agrupado de 8 estudios clínicos aleatorizados que evaluaban el control glucémico, se reportó fimosis en el 0,3% de los pacientes varones no circuncidados tratados con INVOKANA® y el 0,2% requirió circuncisión para tratar la fimosis.

Hipoglucemia

En todos los estudios del control glucémico, la hipoglucemia se definió como cualquier evento independientemente de los síntomas, en el que se hubiera documentado hipoglucemia bioquímica (cualquier valor de glucosa menor o igual a 70 mg/dl). La hipoglucemia severa se definió como un evento consistente con hipoglucemia en el que el paciente requirió la asistencia de otra persona para recuperarse, perdió el conocimiento, o experimentó convulsiones (independientemente de si se obtuvo documentación bioquímica de un bajo valor de glucosa). En los estudios clínicos individuales para el control glucémico (ver "Estudios Clínicos"), los episodios de hipoglucemia se presentaron a una tasa más alta cuando INVOKANA® fue coadministrado con insulina o sulfonilureas (Tabla 6).

Tabla 6: Incidencia de hipoglucemia* en los estudios clínicos aleatorizados para el control glucémico

Monoterapia (26 semanas)	**Placebo (N=192)**	**INVOKANA® 100 mg (N=195)**	**INVOKANA® 300 mg (N=197)**
Total [N (%)]	5 (2,6)	7 (3,6)	6 (3,0)
En combinación con metformina (26 semanas)	**Placebo + metformina (N=183)**	**INVOKANA® 100 mg + metformina (N=368)**	**INVOKANA® 300 mg + metformina (N=367)**
Total [N (%)]	3(1,6)	16 (4,3)	17 (4,6)
Severa [N (%)]†	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,3)
En combinación con metformina (52 semanas)	**Glimepirida+ metformina (N=482)**	**INVOKANA® 100 mg + metformina (N=483)**	**INVOKANA® 300 mg + metformina (N=485)**
Total [N (%)]	165 (34,2)	27 (5,6)	24 (4,9)
Severa [N (%)]†	15 (3,1)	2 (0,4)	3 (0,6)
En combinación con sulfonilurea (18 semanas)	**Placebo + sulfonilurea (N=69)**	**INVOKANA® 100 mg + sulfonilurea (N=74)**	**INVOKANA® 300 mg + sulfonilurea (N=72)**
Total [N (%)]	4 (5,8)	3 (4,1)	9 (12,5)
En combinación con metformina + sulfonilurea (26 semanas)	**Placebo + metformina + sulfonilurea (N=156)**	**INVOKANA® 100 mg + metformina + sulfonilurea (N=157)**	**INVOKANA® 300 mg + metformina + sulfonilurea (N=156)**

Total [N (%)]	24 (15,4)	43 (27,4)	47 (30,1)
Severa [N (%)]†	1 (0,6)	1 (0,6)	0
En combinación con metformina + sulfonilurea (52 semanas)	**Sitagliptina + metformina + sulfonilurea (N=378)**		**INVOKANA® 300 mg + metformina + sulfonilurea (N=377)**
Total [N (%)]	154 (40,7)		163 (43,2)
Severa [N (%)]†	13 (3,4)		15 (4,0)
En combinación con metformina + pioglitazona (26 semanas)	**Placebo + metformina + Pioglitazona (N=115)**	**INVOKANA® 100 mg + metformina + pioglitazona (N=113)**	**INVOKANA® 300 mg + metformina + pioglitazona (N=114)**
Total [N (%)]	3 (2,6)	3 (2,7)	6 (5,3)
En combinación con Insulina (18 semanas)	**Placebo (N=565)**	**INVOKANA® 100 mg (N=566)**	**INVOKANA® 300 mg (N=587)**
Total [N (%)]	208 (36,8)	279 (49,3)	285 (48,6)
Severa [N (%)]†	14 (2,5)	10 (1,8)	16 (2,7)

*Número de pacientes que experimentaron al menos un evento de hipoglucemia basado en episodios documentados bioquímicamente o en eventos hipoglucémicos severos en la población de intención a tratar
† Los episodios severos de hipoglucemia fueron definidos como aquellos en los que el paciente requirió la asistencia de otra persona para recuperarse, perdió el conocimiento, o experimentó convulsiones (independientemente de si se obtuvo documentación bioquímica de un valor de glucosa bajo)

Fractura ósea

En el ensayo CANVAS (ver "Estudios clínicos"), las tasas de incidencia de todas fracturas óseas adjudicadas fueron de 1,09, 1,59 y 1,79 eventos por cada 100 pacientes-año de seguimiento con respecto al placebo, INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente. El desequilibrio en las fracturas se observó dentro de las primeras 26 semanas de tratamiento y se mantuvo hasta el final del ensayo. Las fracturas tuvieron más probabilidades de deberse a trauma de intensidad baja (por ejemplo, caída desde una altura no mayor que de parado) y de afectar la porción distal de las extremidades superiores e inferiores.

Pruebas de laboratorio y estudios por imágenes

Aumentos en la creatinina sérica y disminuciones en la TFGe

El inicio de INVOKANA® causa un aumento en la creatinina sérica y una disminución en la TFG estimada. En pacientes con insuficiencia renal moderada, el aumento de la creatinina sérica generalmente no supera los 0,2 mg/dl, ocurre dentro de las primeras 6 semanas de iniciar el tratamiento y luego se estabiliza. Los aumentos que no se ajusten a este patrón deben llevar a una evaluación adicional para excluir la posibilidad de lesión renal aguda (ver "Propiedades farmacológicas"). El efecto agudo sobre la TFGe se revierte después de la interrupción del tratamiento, lo que sugiere que los cambios hemodinámicos agudos pueden desempeñar un papel en los cambios en la función renal observados con INVOKANA®.

Aumentos en el potasio sérico

En una población agrupada de pacientes (N=723) en los ensayos para el control glucémico con insuficiencia renal moderada (TFGe de 45 a menos de 60 ml/min/1,73 m^2), se presentaron aumentos en el potasio sérico mayores de 5,4 mEq/L y 15% mayores que el nivel basal en el 5,3%, 5,0% y 8,8% de los pacientes tratados con el placebo, INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente. Se presentaron aumentos severos (mayores o iguales a 6,5 mEq/L) en el 0,4% de los pacientes tratados con el placebo, en

ningún paciente tratado con INVOKANA® 100 mg, y en el 1,3% de los pacientes tratados con INVOKANA® 300 mg.

En estos pacientes, los aumentos de potasio fueron más comunes en las personas con niveles de potasio elevados en la basal. Entre los pacientes con insuficiencia renal moderada, aproximadamente el 84% estaban tomando medicamentos que interfieren con la excreción de potasio, tales como diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y bloqueadores de los receptores de angiotensina (ver "Uso en Poblaciones Específicas").

En CREDENCE, no se observó diferencia en el potasio sérico, no hubo aumento en los eventos adversos de hiperpotasemia, ni aumento en los incrementos absoluto (> 6,5 mEq/L) o relativo (> límite normal superior y > 15% de aumento con respecto al valor inicial) con INVOKANA® 100 mg en relación con el placebo.

Aumentos en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y en el colesterol de lipoproteínas de densidad no alta (no-HDL-C)
En el grupo de cuatro estudios clínicos controlados con placebo para el control glucémico, se observaron aumentos relacionados con la dosis en LDL-C asociados a la administración de INVOKANA®. Los cambios promedio (cambios porcentuales) con respecto al valor basal en LDL-C en comparación con el placebo fueron de 4,4 mg/dl (4,5%) y 8,2 mg/dl (8,0%) con INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente, El promedio del nivel basal de LDL-C fue de 104 a 110 mg/dl entre los grupos de tratamiento.

Se observaron aumentos relacionados con la dosis en no-HDL-C asociados a la administración de INVOKANA®. Los cambios promedio (cambios porcentuales) con respecto al valor basal en no-HDL-C en comparación con el placebo fueron de 2,1 mg/dl (1,5%) y 5,1 mg/dl (3,6%) con INVOKANA® 100 mg y 300 mg, respectivamente. El promedio del nivel basal de no-HDL-C fue de 140 a 147 mg/dl entre los grupos de tratamiento.

Aumentos en la hemoglobina
En el grupo de cuatro estudios clínicos controlados con placebo para el control glucémico, los cambios promedio (cambios porcentuales) con respecto al valor basal en la hemoglobina fueron de -0,18 g/dl (-1,1%) con el placebo, 0,47 g/dl (3,5%) con INVOKANA® 100 mg y 0,51 g/dl (3,8%) con INVOKANA® 300 mg. El promedio del nivel basal de hemoglobina fue de aproximadamente 14,1 g/dl en los grupos de tratamiento. Al final del tratamiento, 0,8%, 4,0% y 2,7% de los pacientes tratados con el placebo, INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente, tenían niveles de hemoglobina por encima del límite normal superior.

Disminuciones en la densidad mineral ósea
La densidad mineral ósea (BMD) se midió mediante absorciometría de rayos X de energía dual en un estudio clínico de 714 adultos mayores (edad promedio 64 años) *[ver Estudios Clínicos (14.1)]*. A los 2 años, los pacientes asignados aleatoriamente a INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg presentaron disminuciones corregidas por placebo en BMD para el total de la cadera de 0,9% y 1,2%, respectivamente, y en la espina lumbar de 0,3% y 0,7%, respectivamente. Además, las disminuciones en BMD ajustadas por placebo fueron del 0,1% en el cuello femoral para ambas dosis de INVOKANA® y del 0,4% en la parte

distal del antebrazo para los pacientes asignados aleatoriamente a INVOKANA® 300 mg. El cambio ajustado por placebo en la parte distal del antebrazo para los pacientes asignados aleatoriamente a INVOKANA® 100 mg fue del 0%.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado reacciones adversas adicionales en el uso de INVOKANA® posterior a la aprobación. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, generalmente no es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- Cetoacidosis
- Lesiones renales agudas
- Anafilaxis, angioedema
- Urosepsis y pielonefritis
- Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Tabla 7: Interacciones farmacológicas clínicamente significativas con INVOKANA®

Inductores de la enzima UGT	
Impacto clínico:	Los inductores de la enzima UGT disminuyen la exposición a la canagliflozina, lo que puede reducir la eficacia de INVOKANA®
Intervención:	Para los pacientes con una TFG de 60 ml/min/1,73 m² o superior, si se administra un inductor de UGT con INVOKANA®, aumentar la dosis a 200 mg diarios en pacientes que actualmente toleran INVOKANA® 100 mg diarios. La dosis diaria total puede aumentarse a 300 mg diarios en pacientes que toleran actualmente INVOKANA® 200 mg diarios y que requieren un control glucémico adicional. Para los pacientes con una TFG inferior a 60 ml/min/1,73 m², si se administra un inductor de UGT con INVOKANA®, aumentar la dosis a 200 mg diarios en los pacientes que actualmente toleran INVOKANA® 100 mg diarios. Considerar la posibilidad de añadir otro agente hipoglucémico en pacientes que requieran un control glucémico adicional (ver "Posología y administración" y "Propiedades farmacológicas".
Ejemplos:	Rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir
Insulina o secretagogos de Insulina	
Impacto clínico	El riesgo de hipoglucemia aumenta cuando INVOKANA® es utilizado de forma concomitante con secretagogos de insulina (ej. sulfonilurea) o insulina.
Intervención	El uso concomitante puede requerir una dosis menor del secretagogo de insulina o de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.
Digoxina	
Impacto clínico:	Canagliflozina aumenta la exposición a la digoxina (ver "Propiedades farmacológicas").

Intervención:	Vigilar a los pacientes que toman INVOKANA® con digoxina, de forma concomitante, por si es necesario ajustar la dosis de digoxina.
Litio	
Impacto clínico	El uso concomitante de un inhibidor de SGLT2 con litio, puede disminuir las concentraciones séricas de litio.
Intervención:	Controlar la concentración sérica de litio con mayor frecuencia durante el inicio de INVOKANA® y los cambios de dosis.
Interferencias con Drogas o pruebas de laboratorio	
Prueba de glucosa positiva en orina	
Impacto clínico:	Los inhibidores del SGLT2 aumentan la excreción de glucosa en la orina, lo que dará lugar a análisis positivos de glucosa en la orina.
Intervención:	No se recomienda la monitorización del control glucémico con pruebas de glucosa en orina en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para monitorizar el control glucémico.
Interferencia con el ensayo de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)	
Impacto clínico	Las mediciones de 1,5-AG no son fiables para evaluar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores de SGLT2.
Intervención:	No se recomienda la monitorización del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para monitorizar el control glucémico.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de los riesgos

Con base en los datos de animales que muestran efectos renales adversos, no se recomienda la administración de INVOKANA® durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

Los datos limitados con INVOKANA® en mujeres embarazadas no son suficientes para determinar un riesgo asociado al medicamento con respecto a defectos de nacimiento relevantes o abortos espontáneos. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con diabetes mal controlada durante el embarazo (ver “Consideraciones Clínicas”).

En los estudios con animales, se observaron dilataciones renales pélvicas y de los túbulos irreversibles en ratas cuando se administró canagliflozina durante un período de desarrollo renal correspondiente a la parte final del segundo y al tercer trimestre del embarazo humano, con una exposición equivalente a 0,5 veces la dosis clínica de 300 mg, con base en el AUC.

El riesgo basal estimado de defectos de nacimiento importantes es del 6-10% en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA1c >7 y se ha reportado que es tan alta como 20-25% en mujeres con una HbA1c >10. Se desconoce el riesgo basal estimado de aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de EE.UU., el riesgo basal estimado de defectos de nacimiento importantes y de abortos espontáneos en embarazos reconocidos clínicamente es de 2-4% y de 15-20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad
La diabetes mal controlada durante el embarazo aumenta el riesgo materno de padecer cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, partos prematuros, y complicaciones en el parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal de presentar defectos de nacimiento relevantes, muerte fetal y morbilidad relacionada con macrosomía.

Datos obtenidos en animales
La canagliflozina administrada directamente a ratas juveniles a partir del día 21 posterior al nacimiento (PND) hasta el PND 90 en dosis de 4, 20, 65, o 100 mg/kg causó un aumento en el peso renal y un aumento dosis dependiente en la incidencia y la severidad de la dilatación renal pélvica y tubular en todas las dosis analizadas. La exposición a la dosis más baja fue mayor o igual a 0,5 veces la dosis clínica de 300 mg, con base en el AUC. Estos resultados se produjeron con la exposición al principio activo durante los períodos de desarrollo renal en ratas que corresponden al final del segundo y el tercer trimestre del desarrollo renal humano. Las dilataciones renales pélvicas observadas en animales jóvenes no se revirtieron completamente en un período de recuperación de 1 mes.

En estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos, se administró canagliflozina en los periodos equivalentes al período de organogénesis en el primer trimestre en los seres humanos. No se observó toxicidad en el desarrollo independientemente de la toxicidad materna cuando se administró canagliflozina en dosis de hasta 100 mg/kg en ratas preñadas y de 160 mg/kg en conejas preñadas durante la organogénesis embrionaria o durante un estudio en el que las ratas madres recibieron el principio activo a partir del día de gestación (GD) 6 hasta el PND 21, lo cual fue equivalente a exposiciones de hasta aproximadamente 19 veces la dosis clínica de 300 mg, con base en el AUC.

Lactancia

Resumen de los riesgos
No existe información sobre la presencia de INVOKANA® en la leche humana, los efectos en el lactante, o los efectos sobre la producción de leche. La canagliflozina está presente en la leche de ratas lactantes (ver “Datos”). Dado que la maduración de riñón humano se produce *in útero* y durante los primeros 2 años de vida, cuando puede ocurrir exposición a través de la leche materna, puede haber riesgo para el riñón humano en desarrollo.

Debido a la posibilidad de que se presenten reacciones adversas serias en el bebé lactante, las mujeres deben recibir orientación sobre que no se recomienda el uso de INVOKANA® durante la lactancia.

Datos
Datos obtenidos en animales
La canagliflozina radiomarcada administrada a ratas lactantes el día 13 después del parto se detectó en una relación leche/plasma de 1,40, lo cual indica que la canagliflozina y sus metabolitos son transferidos a la leche a una concentración comparable a la que se presenta en el plasma. Ratas jóvenes expuestas directamente a canagliflozina mostraron un riesgo para el riñón en desarrollo (dilataciones renales pélvica y tubulares) durante la maduración.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la eficacia de INVOKANA® en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Uso geriátrico

En 13 ensayos clínicos de INVOKANA®, 2.294 pacientes de 65 de edad y mayores, y 351 pacientes de 75 años de edad o más estuvieron expuestos a INVOKANA® (ver "Estudios Clínicos").

Pacientes de 65 años de edad y mayores presentaron una incidencia más alta de reacciones adversas relacionadas con una reducción del volumen intravascular con INVOKANA® (tales como hipotensión, mareos posturales, hipotensión ortostática, síncope y deshidratación), particularmente con la dosis diaria de 300 mg, en comparación con el de pacientes más jóvenes; se observó un aumento más importante de la incidencia en pacientes de 75 años de edad o mayores (ver "Posología y forma de administración" y "Reacciones Adversas"). Se observaron reducciones más modestas en los niveles de HbA1C con la administración de INVOKANA® en comparación con el placebo en pacientes de edad avanzada (65 años o mayores; -0,61% con INVOKANA® 100 mg y -0,74% con INVOKANA® 300 mg versus el placebo) en comparación con pacientes más jóvenes (-0,72% con INVOKANA® 100 mg y -0,87% con INVOKANA® 300 mg versus el placebo).

Insuficiencia renal

La eficacia y la seguridad de INVOKANA® fueron evaluadas en un ensayo que incluyó a pacientes con trastorno renal moderado (TFGe de 30 a menos de 50 ml/min/1,73 m^2) (ver "Estudios Clínicos"). Estos pacientes tenían una menor eficacia glucémica general y los pacientes tratados con 300 mg por día presentaron aumentos en el potasio sérico que fueron transitorios y similares hacia el final del estudio. Los pacientes con insuficiencia renal que utilizan INVOKANA® para el control glucémico pueden también ser más propensos a experimentar hipotensión y pueden presentar un riesgo mayor de lesión renal aguda (ver "Advertencias y precauciones").

La eficacia y la seguridad de INVOKANA® no han sido establecidas en pacientes con insuficiencia renal severa (TFGe menor de 30 ml/min/1,73 m^2), con ESRD, o que reciben tratamiento con diálisis(ver"Propiedades farmacológicas").

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. El uso de INVOKANA® se no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa y, por lo tanto, no se recomienda (ver "Propiedades farmacológicas").

SOBREDOSIFICACIÓN

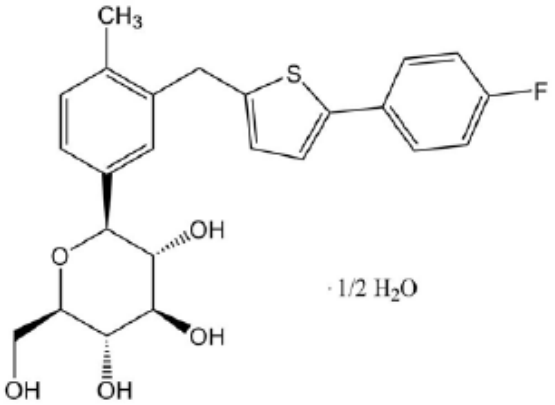
En caso de sobredosis, comuníquese con un Centro de Intoxicaciones. También es razonable emplear las medidas de apoyo usuales, por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, realizar vigilancia clínica y administrar tratamiento de apoyo de acuerdo con el estado clínico del paciente. La canagliflozina fue eliminada de manera

insignificante durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas. No se espera que la canagliflozina sea dializable por diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

DESCRIPCIÓN

INVOKANA® (canagliflozina) contiene canagliflozina, un inhibidor del SGLT2, el transportador responsable de la reabsorción de la mayoría de la glucosa filtrada por el riñón. El nombre químico de la canagliflozina, el componente activo de INVOKANA®, es (1*S*)-1,5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol hemihidrato y su fórmula y peso molecular son C24H25FO5S•1/2 H2O y 453,53, respectivamente. La fórmula estructural de canagliflozina es:



La canagliflozina es prácticamente insoluble en medios acuosos a valores de pH de 1,1 a 1,9.

INVOKANA® se suministra como comprimidos recubiertos para administración oral, que contienen 102 y 306 mg de canagliflozina en cada concentración de comprimido, equivalentes a 100 mg y 300 mg de canagliflozina (anhidra), respectivamente.

Los componentes inactivos del núcleo del comprimido son croscarmelosa de sodio, hidroxipropil celulosa, lactosa anhidra, estearato de magnesio y celulosa microcristalina. El estearato de magnesio es de origen vegetal. Los comprimidos reciben un acabado con un recubrimiento disponible comercialmente que consta de los siguientes excipientes: alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado), dióxido de titanio, macrogol/PEG, talco y óxido de hierro amarillo E172 (únicamente para el comprimido de 100 mg).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

El SGLT2, que se expresa en los túbulos renales proximales, es responsable de la mayor parte de la reabsorción de la glucosa filtrada desde la luz tubular. La canagliflozina es un inhibidor del SGLT2. Al inhibir el SGLT2, la canagliflozina reduce la reabsorción de la glucosa filtrada y disminuye el umbral renal para la glucosa (RT_G) y, por lo tanto, aumenta la excreción de glucosa en la orina (UGE).

Canaglifozina aumenta el suministro de sodio al túbulo distal al bloquear la reabsorción de glucosa y sodio dependiente de SGLT2. Se cree que esto aumenta la retroalimentación tubuloglomerular y reduce la presión intraglomerular.

Propiedades farmacodinámicas

Después de dosis orales únicas y múltiples de canagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2, se observaron disminuciones dependientes de dosis en el umbral renal para glucosa (RT_G) y aumentos en la excreción de glucosa en la orina. A partir de un valor de RT_G de aproximadamente 240 mg/dl, la canagliflozina en dosis de 100 mg y 300 mg una vez al día suprimieron el RT_G a lo largo de un período de 24 horas. Los datos de dosis orales únicas de canaglifozina en voluntarios sanos indican que, en promedio, la elevación de excreción de glucosa en orina se acerca al nivel basal en aproximadamente 3 días para dosis de hasta 300 mg una vez al día. Se observó una supresión máxima del RT_G promedio en el período de 24 horas a niveles de aproximadamente 70 a 90 mg/dl con la dosis diaria de 300 mg en pacientes con diabetes tipo 2 en ensayos de Fase 1. Las reducciones en el RT_G causaron un aumento en la UGE promedio de aproximadamente 100 g/día en sujetos con diabetes tipo 2 tratados con 100 o 300 mg de canagliflozina. En pacientes con diabetes tipo 2 que recibieron de 100 mg a 300 mg una vez al día durante un período de dosificación de 16 días, se observaron reducciones en el RT_G y aumentos en la excreción de glucosa en la orina durante el período de administración. En este ensayo, la glucosa plasmática disminuyó en una forma dosis-dependiente en el primer día de la administración. En ensayos de dosis única en sujetos saludables y con diabetes tipo 2, el tratamiento con canagliflozina 300 mg antes de una comida mixta retrasó la absorción intestinal de la glucosa y redujo la glucosa postprandial.

Electrofisiología cardíaca
En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con un activo como comparador, cruzado de 4 vías, 60 sujetos sanos recibieron una dosis oral única de canagliflozina 300 mg, canagliflozina 1.200 mg (4 veces la dosis máxima recomendada), moxifloxacino y placebo. No se observaron cambios relevantes en el intervalo QTc con la dosis recomendada de 300 mg o con la dosis de 1.200 mg.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la canagliflozina es similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Después de la administración oral de una dosis única de 100 mg y 300 mg de INVOKANA®, las concentraciones máximas en plasma (mediana de la $T_{máx}$) de canagliflozina se presentan en las primeras 1 a 2 horas después de la administración de la dosis. La $C_{máx}$ en plasma y el AUC de canagliflozina aumentaron en forma proporcional a la dosis de 50 mg a 300 mg. La vida media terminal aparente ($t_{1/2}$) fue de 10,6 horas y de 13,1 horas para las dosis de 100 mg y 300 mg, respectivamente. Se alcanzó el estado estacionario después de 4 a 5 días de la administración de una dosis de canagliflozina 100 mg a 300 mg una vez al día. La canagliflozina no mostró farmacocinética dependiente del tiempo y se acumuló en el plasma hasta el 36% después de dosis múltiples de 100 mg y 300 mg.

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta media de canagliflozina es de aproximadamente 65%. La administración concomitante de una comida alta en grasas con canagliflozina no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de la canagliflozina; por lo tanto, INVOKANA® puede tomarse con o sin alimentos. Sin embargo, con base en la posibilidad de reducir las excursiones en la glucosa en plasma postprandial debido al retraso en la absorción intestinal de la glucosa, se recomienda que INVOKANA® se tome antes de la primera comida del día (ver "Posología y forma de administración").

Distribución

El promedio del volumen en estado estacionario de la distribución de la canagliflozina después una única infusión intravenosa en sujetos sanos fue de 83,5 L, lo cual sugiere una distribución tisular extensa. La canagliflozina se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (99%), principalmente a la albúmina. La unión a proteínas es independiente de las concentraciones plasmáticas de canagliflozina. La unión a las proteínas plasmáticas no se ve alterada significativamente en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Metabolismo

La *O*-glucuronidación es la principal vía de eliminación metabólica de la canagliflozina, que se glucuronida principalmente por UGT1A9 y UGT2B4 para producir dos metabolitos de tipo *o*-glucurónido no activos.

El metabolismo (oxidativo) de la canagliflozina mediado por CYP3A4 es mínimo (aproximadamente 7%) en humanos.

Excreción

Después de la administración oral de una sola dosis oral de canagliflozina [^{14}C] en sujetos sanos, el 41,5%, 7,0% y 3,2% de la dosis radiactiva administrada fue recuperada en las heces como canagliflozina, un metabolito hidroxilado, y un metabolito *O*-glucurónido, respectivamente. La circulación enterohepática de canagliflozina fue insignificante.

Aproximadamente el 33% de la dosis radiactiva administrada fue excretada en la orina, principalmente como metabolitos de tipo *O*-glucurónido (30,5%). Menos del 1% de la dosis fue excretada como canagliflozina inalterada en la orina. La depuración renal de dosis de canagliflozina de 100 mg y 300 mg varió de 1,30 a 1,55 ml/min.

La depuración sistémica promedio de canagliflozina fue de aproximadamente 192 ml/min en sujetos sanos después de la administración intravenosa.

Poblaciones Específicas

Insuficiencia renal

En un ensayo de una sola dosis, abierto, se evaluó la farmacocinética de canagliflozina 200 mg en sujetos con diversos grados de insuficiencia renal (clasificados mediante la fórmula MDRD-TFGe) en comparación con sujetos sanos.

La insuficiencia renal no afectó la $C_{máx}$ de la canagliflozina. En comparación con sujetos sanos (N=3; TFGe mayor o igual a 90 ml/min/1,73 m^2), el AUC de la canagliflozina en plasma aumentó aproximadamente en un 15%, 29% y 53% en sujetos con insuficiencia renal leve (N=10), moderada (N=9) y severa (N=10), respectivamente (TFGe de 60 a menos de

90, de 30 a menos de 60 y de 15 a menos de 30 ml/min/1,73 m^2, respectivamente), pero fue similar para sujetos con ERET (N=8) y para sujetos sanos.

Los aumentos de esta magnitud en la AUC de la canagliflozina no se consideran clínicamente relevantes. La respuesta farmacodinámica de disminución de la glucosa a la canagliflozina disminuye al aumentar la severidad de la insuficiencia renal (ver "Contraindicaciones" y "Advertencias y precauciones").

La canagliflozina fue eliminada de manera insignificante por hemodiálisis.

Insuficiencia hepática
En comparación con sujetos con una función hepática normal, las relaciones de las medias geométricas para $C_{máx}$ y AUC∞ de la canagliflozina fueron de 107% y 110%, respectivamente, en sujetos con Child-Pugh Clase A (insuficiencia hepática leve) y de 96% y 111%, respectivamente, en sujetos con Child-Pugh Clase B (insuficiencia hepática moderada) después de la administración oral de una sola dosis de 300 mg de canagliflozina.

Estas diferencias no se consideran clínicamente significativas. No se ha generado experiencia clínica en pacientes con Child-Pugh Clase C (insuficiencia hepática severa) (ver "Uso en Poblaciones Específicas").

Efectos farmacocinéticos de la edad, el Índice de Masa Corporal (BMI)/peso, el sexo y la raza
Con base en el análisis PK de la población con datos registrados de 1526 sujetos, la edad, el índice de masa corporal (BMI)/peso, el sexo y la raza no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la canagliflozina (Ver "Uso en Poblaciones Específicas").

<u>Estudios de interacción medicamentosa</u>
Evaluación de las interacciones medicamentosas in vitro
La canagliflozina no indujo la expresión de la enzima CYP450 (3A4, 2C9, 2C19, 2B6 y 1A2) en cultivos de hepatocitos humanos. La canagliflozina no inhibió las isoenzimas CYP450 (1A2, 2A6, 2C19, 2D6 o 2E1) e inhibió débilmente CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4, con base en estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos. La canagliflozina es un inhibidor débil de P-gp.

La canagliflozina también es un sustrato de los transportadores de fármaco de glicoproteína P (P-gp) y MRP2.

Evaluación de las interacciones medicamentosas in vitro

Tabla 8: Efecto de fármacos coadministrados sobre las exposiciones sistémicas de canagliflozina

Fármaco coadministrado	**Dosis del fármaco Coadministrado***	**Dosis de canagliflozina***	**Cociente de medias geométricas (Cociente con/sin fármaco coadministrado) Ningún efecto=1,0**	
			AUC† (IC 90%)	**$C_{máx}$ (IC 90%)**
Ver "*Interacciones medicamentosas*" acerca de la relevancia clínica de lo siguiente:				
Rifampicina	600 mg QD durante 8 días	300 mg	0,49 (0,44; 0,54)	0,72 (0,61; 0,84)
No se requieren ajustes de la dosis de INVOKANA® para lo siguiente:				
Ciclosporina	400 mg	300 mg QD durante 8 días	1,23 (1,19; 1,27)	1,01 (0,91; 1,11)
Etinilestradiol y levonorgestrel	0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel	200 mg QD durante 6 días	0,91 (0,88; 0,94)	0,92 (0,84; 0,99)
Hidroclorotiazida	25 mg QD durante 35 días	300 mg QD durante 7 días	1,12 (1,08; 1,17)	1,15 (1,06; 1,25)
Metformina	2.000 mg	300 mg QD durante 8 días	1,10 (1,05; 1,15)	1,05 (0,96; 1,16)
Probenecid	500 mg BID durante 3 días	300 mg QD durante 17 días	1,21 (1,16; 1,25)	1,13 (1,00; 1,28)

*Dosis única, a menos que se indique lo contrario
† AUCinf para fármacos administrados como una sola dosis y AUC24h para fármacos administrados como dosis múltiples QD = una vez al día; BID = 2 veces al día

Tabla 9: Efecto de la canagliflozina sobre la exposición sistémica de fármacos coadministrados

Fármaco coadministrado	**Dosis del fármaco coadministrado***	**Dosis de canagliflozina***	**Cociente de medias geométricas (cociente con/sin fármaco coadministrado) Sin efecto = 1,0**		
				AUC† (IC 90%)	**$C_{máx}$ (IC 90%)**
Ver "*Interacciones medicamentosas*" acerca de la relevancia clínica de lo siguiente:					
Digoxina	0,5 mg QD el primer día seguido de 0,25 mg QD durante 6 días	300 mg QD durante 7 días	Digoxina	1,20 (1,12; 1,28)	1,36 (1,21; 1,53)

No se requieren ajustes de la dosis del fármaco coadministrado para lo siguiente:					
Acetaminofén	1.000 mg	300 mg BID durante 25 días	Acetaminofén	1,06‡ (0,98; 1,14)	1,00 (0,92; 1,09)
Etinilestradiol y levonorgestrel	0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel	200 mg QD durante 6 días	Etinilestradiol	1,07 (0,99; 1,15)	1,22 (1,10; 1,35)
			Levonorgestrel	1,06 (1,00; 1,13)	1,22 (1,11; 1,35)
Gliburida	1,25 mg	200 mg QD durante 6 días	gliburida	1,02 (0,98; 1,07)	0,93 (0,85; 1,01)
			3-Cis-hidroxigliburida	1,01 (0,96; 1,07)	0,99 (0,91; 1,08)
			4-Trans-hidroxigliburide	1,03 (0,97; 1,09)	0,96 (0,88; 1,04)
Hidroclorotiazida	25 mg QD durante 35 días	300 mg QD durante 7 días	Hidroclorotiazida	0,99 (0,95; 1,04)	0,94 (0,87; 1,01)
Metformina	2.000 mg	300 mg QD durante 8 días	Metformina	1,20 (1,08; 1,34)	1,06 (0,93; 1,20)
Simvastatina	40 mg	300 mg QD durante 7 días	Simvastatina	1,12 (0,94; 1,33)	1,09 (0,91; 1,31)
			Simvastatina ácida	1,18 (1,03; 1,35)	1,26 (1,10; 1,45)
Warfarina	30 mg	300 mg QD durante 12 días	(R)-Warfarina	1,01 (0,96; 1,06)	1,03 (0,94; 1,13)
			(S)-Warfarina	1,06 (1,00; 1,12)	1,01 (0,90; 1,13)
			INR	1,00 (0,98; 1,03)	1,05 (0,99; 1,12)

* Dosis única, a menos que se indique lo contrario
† AUCinf para fármacos administrados como una sola dosis y AUC24h para fármacos administrados como dosis múltiples
‡ AUC0-12h
QD = una vez al día; BID = 2 veces al día; INR = Cociente Normalizado Internacional

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Carcinogénesis
Se evaluó la carcinogenicidad en estudios de 2 años realizados en ratones CD1 y ratas Sprague-Dawley. La canagliflozina no aumentó la incidencia de tumores en ratones que recibieron dosis de 10, 30 o 100 mg/kg (cantidad menor o igual a 14 veces la exposición de una dosis clínica de 300 mg).

Los tumores de células de Leydig testiculares, considerados secundarios al aumento de la hormona luteinizante (LH), aumentaron significativamente en ratas macho en todas las dosis evaluadas (10, 30 y 100 mg/kg). En un ensayo clínico de 12 semanas, la LH no aumentó en machos tratados con canagliflozina.

El adenoma tubular renal y el carcinoma aumentaron significativamente en ratas macho y hembras que recibieron dosis de 100 mg/kg, equivalentes a aproximadamente 12 veces la exposición clínica de una dosis de 300 mg. Asimismo, el feocromocitoma suprarrenal aumentó significativamente en los machos y numéricamente en hembras que recibieron dosis de 100 mg/kg. La malabsorción de carbohidratos asociada a dosis altas de canagliflozina se consideró un evento proximal necesario en la aparición de tumores renales y suprarrenales en ratas. Los ensayos clínicos no han demostrado la malabsorción de carbohidratos en humanos en dosis de canagliflozina de hasta 2 veces la dosis clínica recomendada de 300 mg.

Mutagénesis
La canagliflozina no fue mutagénica con o sin activación metabólica en el ensayo de Ames. La canagliflozina fue mutagénica en el ensayo de linfoma de ratón *in vitro* con activación metabólica pero no sin ella. La canagliflozina no fue mutagénica ni clastogénica en un ensayo *in vivo* oral de micronúcleos en ratas y en un ensayo *in vivo* Comet oral en ratas.

Trastornos de la fertilidad
La canagliflozina no afectó la capacidad de las ratas para aparearse y engendrar o mantener una camada hasta una dosis máxima de 100 mg/kg (aproximadamente 14 veces y 18 veces la dosis clínica de 300 mg en machos y hembras, respectivamente), aunque se observaron alteraciones menores en varios parámetros reproductivos (disminución de la velocidad de los espermatozoides, aumento en el número de espermatozoides anormales, número ligeramente menor de cuerpos lúteos, menos sitios de implantación y tamaños de camadas más pequeños) a la dosis más alta administrada.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Ensayos de control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2

INVOKANA® (canagliflozina) ha sido estudiado como monoterapia y en combinación con metformina, sulfonilurea, metformina y sulfonilurea, metformina y sitagliptina, metformina y una tiazolidinediona (es decir, pioglitazona), y en combinación con insulina (con o sin otros agentes antihiperglucémicos). La eficacia de INVOKANA® se comparó con la de un

inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) (sitagliptina), tanto como complemento en tratamiento de combinación con metformina y sulfonilurea, y una sulfonilurea (glimepirida), ambos como complemento en tratamiento de combinación con metformina. INVOKANA® también se evaluó en adultos de 55 a 80 años de edad y en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Monoterapia

Un total de 584 pacientes con diabetes tipo 2 y con un control inadecuado con dieta y ejercicio participaron en un ensayo doble ciego, controlado con placebo, de 26 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de INVOKANA®. La edad promedio fue de 55 años, el 44% de los pacientes eran hombres y el promedio del nivel basal de la TFGe fue de 87 ml/min/1,73 m^2. Los pacientes que tomaban otros agentes antihiperglucémicos (N=281) suspendieron el tratamiento y fueron sometidos a un periodo de eliminación de 8 semanas seguido de un periodo de preincorporación de 2 semanas ciego simple con un placebo. Los pacientes que no estaban tomando agentes antihiperglucémicos orales (N=303) ingresaron directamente en el período de 2 semanas ciego simple con un placebo. Después del período con el placebo, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg o al placebo, administrado una vez al día durante 26 semanas.

Al final del tratamiento, INVOKANA® 100 mg y 300 mg una vez al día produjeron una mejoría estadísticamente significativa en HbA1C (p<0,001 para ambas dosis) en comparación con el placebo. Además, INVOKANA® 100 mg y 300 mg una vez al día arrojaron una mayor proporción de pacientes que lograron un nivel de HbA1C menor del 7%, en una reducción significativa en la glucosa plasmática en ayunas (FPG), en una mejora en los niveles de glucosa postprandial (PPG), y en una disminución del porcentaje de peso corporal en comparación con el placebo (ver la Tabla 10). Los cambios promedio estadísticamente significativos (p<0,001 para ambas dosis) con respecto al valor basal en la presión arterial sistólica en comparación con el placebo fueron de -3,7 mmHg y -5,4 mmHg con INVOKANA® 100 mg y 300 mg, respectivamente.

Tabla 10: Resultados del estudio clínico controlado con placebo de 26 semanas con INVOKANA® como monoterapia*

Parámetro de eficacia	**Placebo (N=192)**	**INVOKANA® 100 mg (N=195)**	**INVOKANA® 300 mg (N=197)**
HbA1C (%)			
Valor basal (promedio)	7,97	8,06	8,01
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	0,14	-0,77	-1,03
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%)†		-0,91‡ (-1,09; -0,73)	-1,16‡ (-1,34; -0,99)
Porcentaje de pacientes que lograron HbA1c < 7%	21	45‡	62‡
Glucosa en plasma en ayuno (mg/dl)			
Valor basal (promedio)	166	172	173
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	8	-27	-35
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%)†		-36‡ (-42; -29)	-43‡ (-50; -37)
Glucosa postprandial a las 2 horas (mg/dl)			

Valor basal (promedio)	229	250	254
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	5	-43	-59
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%)†		-48‡ (-59,1; -37,0)	-64‡ (-75,0; -52,9)
Peso corporal			
Valor basal (promedio) en kg	87,5	85,9	86,9
% cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-0,6	-2,8	-3,9
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%)†		-2,2‡ (-2,9; -1,6)	-3,3‡ (-4,0; -2,6)

* Población de intención a tratar usando la última observación del estudio antes de la terapia de rescate glucémico
† Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor basal y los factores de estratificación
‡ p<0,001

Tratamiento complementario de combinación con metformina

Un total de 1.284 pacientes con diabetes tipo 2 y con un control inadecuado con monoterapia con metformina (dosis mayores o iguales a 2.000 mg/día, o de al menos 1.500 mg/día si no se toleraban dosis más altas) participaron en un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo y controlado con activo de 26 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de INVOKANA® en combinación con metformina. La edad promedio fue de 55 años, el 47% de los pacientes eran hombres y el promedio del nivel basal de la TFGe fue de 89 ml/min/1,73 m^2. Los pacientes que ya estaban tomando la dosis requerida de metformina (N=1009) fueron asignados aleatoriamente después de completar un periodo de preincorporación de 2 semanas, ciego simple con un placebo. Los pacientes que tomaban menos de la dosis requerida de metformina o los pacientes que estaban tomando metformina en combinación con otro agente antihiperglucémico (N=275) fueron cambiados a monoterapia con metformina (a las dosis descritas anteriormente) durante por lo menos 8 semanas antes de entrar en el periodo de preincorporación de 2 semanas, ciego simple, con un placebo. Después del período con el placebo, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg, sitagliptina 100 mg o al placebo, administrados una vez al día como complemento terapéutico de metformina.

Al final del tratamiento, INVOKANA® 100 mg y 300 mg una vez al día produjeron una mejoría estadísticamente significativa en HbA1C (p<0,001 para ambas dosis) en comparación con el placebo cuando se agregó al tratamiento con metformina. Además, INVOKANA® 100 mg y 300 mg una vez al día arrojaron una mayor proporción de pacientes que lograron un nivel de HbA1C menor del 7%, una reducción significativa en la glucosa plasmática en ayunas (FPG), una mejoría en los niveles de glucosa postprandial (PPG) y una disminución del porcentaje de peso corporal en comparación con el placebo, cuando se agregó a metformina (ver la Tabla 11). Los cambios promedio estadísticamente significativos (p<0,001 para ambas dosis) con respecto al valor basal en la presión arterial sistólica en comparación con el placebo fueron de -5,4 mmHg y -6,6 mmHg con INVOKANA® 100 mg y 300 mg, respectivamente.

Tabla 11: Resultados del estudio clínico controlado con placebo de 26 semanas de INVOKANA® en combinación con metformina*

	Placebo + metformina	**INVOKANA® 100 mg + metformina**	**INVOKANA® 300 mg + metformina**

Parámetro de eficacia	(N=183)	(N=368)	(N=367)
HbA1C (%)			
Valor basal (promedio)	7,96	7,94	7,95
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-0,17	-0,79	-0,94
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%)†		-0,62‡ (-0,76; -0,48)	-0,77‡ (-0,91; -0,64)
Porcentaje de pacientes que lograron HbA1c < 7%	30	46‡	58‡
Glucosa en plasma en ayuno (mg/dl)			
Valor basal (promedio)	164	169	173
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	2	-27	-38
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%)†		-30‡ (-36; -24)	-40‡ (-46; -34)
Glucosa postprandial a las 2 horas (mg/dl)			
Valor basal (promedio)	249	258	262
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-10	-48	-57
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%)†		-38‡ (-49; -27)	-47‡ (-58; -36)
Peso corporal			
Valor basal (promedio) en kg	86,7	88,7	85,4
% cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-1,2	-3,7	-4,2
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%)†		-2,5‡ (-3,1; -1,9)	-2,9‡ (-3,5; -2,3)

* Población de intención a tratar usando la última observación del estudio antes de la terapia de rescate glucémico
† Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor basal y los factores de estratificación
‡ p<0,001

Terapia de combinación inicial con metformina

Un total de 1.186 pacientes con diabetes tipo 2 y con un control inadecuado con dieta y ejercicio participaron en un ensayo doble ciego, controlado con activo, de 26 semanas, con grupos paralelos, con 5 brazos, multicéntrico, para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento inicial con INVOKANA® en combinación con metformina XR. La mediana de la edad fue de 56 años, el 48% de los pacientes eran hombres y el promedio del nivel basal de la TFGe fue de 87,6 ml/min/1,73 m^2. La mediana de la duración de la diabetes era de 1,6 años, y el 72% de los pacientes no habían recibido tratamiento previo. Después de completar un periodo de preincorporación de 2 semanas ciego simple con placebo, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un período de tratamiento doble ciego de 26 semanas a 1 de 5 grupos de tratamiento (Tabla 12). La dosis de metformina XR se inició en 500 mg/día durante la primera semana de tratamiento, y luego aumentó a 1000 mg/día. Metformina XR o el placebo equivalente fue titulado en forma ascendente cada 2-3 semanas durante las siguientes 8 semanas de tratamiento a una dosis diaria máxima de 1500 a 2000 mg/día, según fuera tolerado; alrededor del 90% de los pacientes alcanzó los 2000 mg/día.

Al final del tratamiento, INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg en combinación con metformina XR produjeron una mejoría estadísticamente significativa más importante en HbA1c en comparación con sus dosis de INVOKANA® respectivas (100 mg y 300 mg) solas o de metformina XR solo.

Tabla 12: Resultados del estudio clínico controlado con activo de 26 semanas de tratamiento con INVOKANA® solo o INVOKANA® como tratamiento inicial en combinación con metformina*

Parámetro de eficacia	Metformina XR (N=237)	INVOKANA® 100 mg (N=237)	INVOKANA® 300 mg (N=238)	INVOKANA® 100 mg + metformina XR (N=237)	INVOKANA® 300 mg + metformina XR (N=237)
HbA1C (%)					
Valor basal (promedio)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado) ¶	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Diferencia con respecto a canagliflozina 100 mg (promedio ajustado) (IC 95%) †				-0,40‡ (-0,59, -0,21)	
Diferencia con respecto a canagliflozina 300 mg (promedio ajustado) (IC 95%) †					-0,36‡ (-0,56, -0,17)
Diferencia con respecto a metformina XR (promedio ajustado) (IC 95%) †		-0,06‡‡ (-0,26, 0,13)	-0,11‡‡ (-0,31, 0,08)	-0,46‡ (-0,66, -0,27)	-0,48‡ (-0,67, -0,28)
Porcentaje de pacientes que lograron HbA1c < 7%	38	34	39	47§§	51§§

* Población de intención a tratar
† Media de mínimos cuadrados ajustada por las covariables incluyendo el valor basal y el factor de estratificación
‡ p=0,001 ajustado por superioridad
‡‡ p=0,001 ajustado por no inferioridad
§§ p<0,05 ajustado
¶ Hubo 121 pacientes sin datos de eficacia de la semana 26. Los análisis que abordaron los datos faltantes dieron resultados consistentes con los resultados que se presentan en esta tabla.

<u>INVOKANA® en comparación con glimepirida, ambos como complemento en combinación con metformina</u>

Un total de 1450 pacientes con diabetes tipo 2 y con un control inadecuado con monoterapia con metformina (dosis mayores o iguales a 2.000 mg/día, o de al menos 1.500 mg/día si no se toleraban dosis más altas) participaron en un ensayo doble ciego, controlado con activo de 52 semanas para evaluar la seguridad y eficacia de INVOKANA® en combinación con metformina.

La edad promedio fue de 56 años, el 52% de los pacientes eran hombres y el promedio del nivel basal de la TFGe fue de 90 ml/min/1,73 m^2. Los pacientes que toleraban la dosis máxima requerida de metformina (N=928) fueron asignados aleatoriamente después de completar un periodo de preincorporación de 2 semanas, ciego simple con un placebo. Los otros pacientes (n=522) fueron cambiados a monoterapia con metformina (a las dosis descritas anteriormente) durante por lo menos 10 semanas, y luego completaron un periodo

de preincorporación de 2 semanas ciego simple. Después del periodo de preincorporación de 2 semanas ciego simple, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg o glimepirida (se permitió la titulación durante el ensayo de 52 semanas a 6 u 8 mg), administrados una vez al día como complemento terapéutico de metformina.

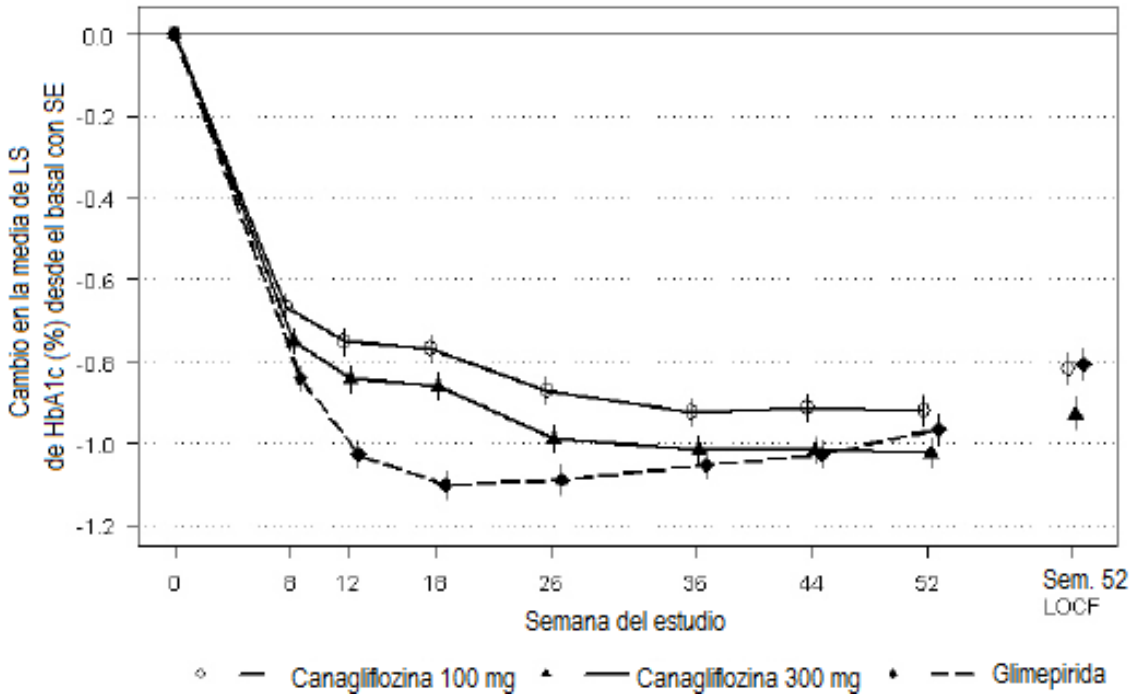
Como se muestra en la Tabla 13 y la Figura 1, al final del tratamiento INVOKANA® 100 mg proporcionó reducciones similares en HbA1C con respecto al valor basal en comparación con glimepirida cuando se agregó al tratamiento con metformina. INVOKANA® 300 mg proporcionó una mayor reducción con respecto al valor basal en HbA1c en comparación con glimepirida, y la diferencia relativa del tratamiento fue de -0,12% (IC 95%: -0,22; -0,02). Como se muestra en la Tabla 13, el tratamiento con INVOKANA® 100 mg y 300 mg una vez al día siempre produjo una mejora más importante en el cambio del porcentaje de peso corporal, en comparación con glimepirida.

Tabla 13: Resultados del estudio clínico de 52 semanas de comparación de INVOKANA® con glimepirida en combinación con metformina*

Parámetro de eficacia	**INVOKANA® 100 mg + metformina (N=483)**	**INVOKANA® 300 mg + metformina (N=485)**	**Glimepirida (titulada) + metformina (N=482)**
HbA1C (%)			
Valor basal (promedio)	7,78	7,79	7,83
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-0,82	-0,93	-0,81
Diferencia con respecto a glimepirida (promedio ajustado) (IC 95%)†	-0,01‡ (-0,11; 0,09)	-0,12‡ (-0,22; -0,02)	
Porcentaje de pacientes que lograron HbA1c < 7%	54	60	56
Glucosa en plasma en ayuno (mg/dl)			
Valor basal (promedio)	165	164	166
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-24	-28	-18
Diferencia con respecto a glimepirida (promedio ajustado) (IC 95%)†	-6 (-10; -2)	-9 (-13; -5)	
Peso corporal			
Valor basal (promedio) en kg	86,8	86,6	86,6
% cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-4,2	-4,7	1,0
Diferencia con respecto a glimepirida (promedio ajustado) (IC 95%)†	-5,2§ (-5,7; -4,7)	-5,7§ (-6,2; -5,1)	

* Población de intención a tratar usando la última observación del estudio antes de la terapia de rescate glucémico
† Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor basal y los factores de estratificación
‡ INVOKANA® + metformina se considera no inferior a glimepirida + metformina porque el límite superior de este intervalo de confianza es menor al margen de no inferioridad preestablecido de < 0,3%.
§ p<0,001

Figura 1: Cambio promedio en HbA1c en cada punto de valoración (pacientes que completaron el estudio) y en la semana 52 usando la última interpolación hacia adelante (Población mITT)



Tratamiento complementario de combinación con sulfonilurea

Un total de 127 pacientes con diabetes tipo 2 y con un control inadecuado con monoterapia con sulfonilurea participaron en un subestudio doble ciego, controlado con placebo, de 18 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de INVOKANA® en combinación con sulfonilurea. La edad promedio fue de 65 años, el 57% de los pacientes eran hombres y el promedio del nivel basal de la TFGe fue de 69 ml/min/1,73 m^2. Los pacientes tratados con monoterapia con sulfonilurea en una dosis estable especificada en el protocolo (dosis mayores o iguales al 50% de la dosis máxima) durante por lo menos 10 semanas completaron un periodo de preincorporación 2 semanas, ciego simple con un placebo. Después del período de preincorporación, los pacientes con un control glucémico inadecuado fueron asignados aleatoriamente a INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg o placebo, administrados una vez al día como complemento al tratamiento con sulfonilurea.

Como se muestra en la Tabla 14, al final del tratamiento INVOKANA® 100 mg y 300 mg una vez al día proporcionó mejoras estadísticamente significativas (p<0,001 para ambas dosis) en HbA1c en comparación con el placebo cuando se agregó al tratamiento con sulfonilurea. INVOKANA® 300 mg una vez al día en comparación con el placebo produjo una mayor proporción de pacientes que lograron un HbA1C menor del 7%, (33% vs 5%), mayores reducciones en la glucosa plasmática en ayunas (-36 mg/dl vs. +12 mg/dl) y una disminución más importante del porcentaje de peso corporal (-2,0% vs -0,2%).

Tabla 14: Resultados de un estudio clínico controlado con placebo de 18 semanas de INVOKANA® en combinación con sulfonilurea*

Parámetro de eficacia	**Placebo + sulfonilurea (N=45)**	**INVOKANA® 100 mg + sulfonilurea (N=42)**	**INVOKANA® 300 mg + sulfonilurea (N=40)**
HbA1C (%)			
Valor basal (promedio)	8,49	8,29	8,28

Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	0,04	-0,70	-0,79
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%)†		-0,74‡ (-1,15; -0,33)	-0,83‡ (-1,24; -0,41)

* Población de intención a tratar usando la última observación del estudio antes de la terapia de rescate glucémico
† Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor basal
‡ p<0,001

Tratamiento complementario de combinación con metformina y sulfonilurea

Un total de 469 pacientes con diabetes tipo 2 y con un control inadecuado con la combinación de metformina (dosis mayores o iguales a 2.000 mg/día, o de al menos 1.500 mg/día si no se toleraban dosis más altas) y sulfonilurea (dosis efectiva máxima o casi máxima) participaron en un ensayo doble ciego, controlado con placebo de 26 semanas para evaluar la seguridad y eficacia de INVOKANA® en combinación con metformina y sulfonilurea. La edad promedio fue de 57 años, el 51% de los pacientes eran hombres y el promedio del nivel basal de la TFGe fue de 89 ml/min/1,73 m^2. Los pacientes que ya estaban tomando las dosis de metformina y sulfonilurea especificadas en el protocolo (N=372) ingresaron en un periodo de preincorporación de 2 semanas, ciego simple con un placebo. Los otros pacientes (n=97) debían tener una dosis estable especificada en el protocolo de metformina y sulfonilurea durante por lo menos 8 semanas antes de entrar en el periodo de preincorporación de 2 semanas. Después del período de preincorporación, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg o placebo, administrados una vez al día como complemento al tratamiento con metformina y sulfonilurea.

Al final del tratamiento, INVOKANA® 100 mg y 300 mg una vez al día produjeron una mejoría estadísticamente significativa en HbA1C (p<0,001 para ambas dosis) en comparación con el placebo, como tratamiento complementario de metformina y sulfonilurea. Además, INVOKANA® 100 mg y 300 mg una vez al día arrojaron una mayor proporción de pacientes que lograron un nivel de HbA1C menor del 7%, una reducción significativa en la glucosa en plasma en ayunas (FPG), y una disminución del porcentaje de peso corporal en comparación con el placebo, cuando se añadieron al tratamiento con metformina y sulfonilurea (ver la Tabla 15).

Tabla 15: Resultados del estudio clínico controlado con placebo de 26 semanas de INVOKANA® en combinación con metformina y sulfonilurea*

Parámetro de eficacia	**Placebo + metformina y sulfonilurea (N=156)**	**INVOKANA® 100 mg + metformina y sulfonilurea (N=157)**	**INVOKANA® 300 mg + metformina y sulfonilurea (N=156)**
HbA1C (%)			
Valor basal (promedio)	8,12	8,13	8,13
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-0,13	-0,85	-1,06
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%)†		-0,71‡ (-0,90; -0,52)	-0,92‡ (-1,11; -0,73)
Porcentaje de pacientes que lograron A1C < 7%	18	43‡	57‡

Glucosa en plasma en ayuno (mg/dl)			
Valor basal (promedio)	170	173	168
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	4	-18	-31
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%)†		-22‡ (-31; -13)	-35‡ (-44; -25)
Peso corporal			
Valor basal (promedio) en kg	90,8	93,5	93,5
% cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-0,7	-2,1	-2,6
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%)†		-1,4‡ (-2,1; -0,7)	-2,0‡ (-2,7; -1,3)

* Población de intención a tratar usando la última observación del estudio antes de la terapia de rescate glucémico
† Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor basal y los factores de estratificación
‡ p<0,001

Tratamiento complementario de combinación con metformina y sitagliptina
Un total de 217 pacientes con diabetes tipo 2 y con un control inadecuado con terapia de combinación con metformina (dosis mayores o iguales a 1.500 mg/día) y sitagliptina 100 mg/día (o una combinación de dosis fija equivalente) participaron en un ensayo doble ciego, controlado con placebo de 26 semanas para evaluar la seguridad y eficacia de INVOKANA® en combinación con metformina y sitagliptina. La edad promedio fue de 57 años, el 58% de los pacientes eran hombres, el 73% de los pacientes eran de raza caucásica, el 15% eran asiáticos, y el 12% eran negros o afroamericanos. El promedio del nivel basal de la TFGe fue de 90 ml/min/1,73 m^2 y el promedio del nivel basal del BMI fue de 32 kg/ m^2. La duración promedio de la diabetes fue de 10 años. Los pacientes elegibles ingresaron en un periodo de preincorporación de 2 semanas, ciego simple con un placebo y posteriormente fueron asignados aleatoriamente a INVOKANA® 100 mg o al placebo, administrados una vez al día como complemento al tratamiento con metformina y sitagliptina. Los pacientes con una TFGe basal de 70 ml/min/1,73 m^2 o mayor que estaban tolerando INVOKANA® 100 mg y que requerían un control glucémico adicional (dedo en ayunas de 100 mg/dl o mayor al menos dos veces en el curso de 2 semanas) fueron titulados en forma ascendente a INVOKANA® 300 mg. Aunque la titulación en forma ascendente se produjo a partir de la semana 4, la mayoría (90%) de los pacientes asignados aleatoriamente a INVOKANA® fueron titulados en forma ascendente a INVOKANA® 300 mg a las 6 a 8 semanas.

Al final de las 26 semanas, INVOKANA® produjo una mejoría estadísticamente significativa en HbA1C (p<0,001) en comparación con el placebo como tratamiento complementario de metformina y sitagliptina.

Tabla 16: Resultados del estudio clínico controlado con placebo de 26 semanas de INVOKANA® en combinación con metformina y sitagliptina

Parámetro de eficacia	**Placebo + metformina y sitagliptina (N=108*)**	**INVOKANA® + metformina y sitagliptina (N=109*)**
HbA1C (%)		
Valor basal (promedio)	8,40	8,50
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-0,03	-0,83

Diferencia con respecto al placebo (promedio ajustado) (IC 95%)[†§]		-0,81[#] (-1,11; -0,51)
Porcentaje de pacientes que lograron HbA1C < 7%[‡]	9	28
Glucosa en plasma en ayuno (mg/dl)[¶]		
Valor basal (promedio)	180	185
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-3	-28
Diferencia con respecto al placebo (promedio ajustado) (IC 95%)		-25[#] (-39; -11)

* Para preservar la integridad de la aleatorización, todos los pacientes asignados al azar fueron incluidos en el análisis. El paciente que fue asignado aleatoriamente a cada brazo fue analizado con respecto a INVOKANA®.
† Suspensión prematura del tratamiento antes de la semana 26, ocurrió en el 11,0% y el 24,1% de los pacientes que tomaron INVOKANA® y placebo, respectivamente.
‡ Los pacientes sin datos de eficacia en la semana 26 fueron considerados como pacientes que no respondieron al estimar la proporción que logró un HbA1c < 7%.
§ Estimado utilizando un método de imputación múltiple modelando un "lavado" del efecto del tratamiento en los pacientes con datos faltantes que abandonaron el tratamiento. Los datos faltantes solo fueron imputados en la semana 26 y fueron analizados mediante ANCOVA.
¶ Estimado utilizando un método de imputación múltiple modelando un "lavado" del efecto del tratamiento en los pacientes con datos faltantes que abandonaron el tratamiento. Se usó un modelo mixto para medidas repetidas para analizar los datos imputados.
# p<0,001

<u>INVOKANA® en comparación con sitagliptina, ambos como tratamiento complementario de combinación con metformina y sulfonilurea</u>
Un total de 755 pacientes con diabetes tipo 2 y con un control inadecuado con la combinación de metformina (dosis mayores o iguales a 2.000 mg/día, o de al menos 1.500 mg/día si no se toleraban dosis más altas) y sulfonilurea (dosis efectiva máxima o casi máxima) participaron en un ensayo doble ciego, controlado con activo de 52 semanas para comparar la seguridad y eficacia de INVOKANA® 300 mg versus sitagliptina 100 mg en combinación con metformina y sulfonilurea. La edad promedio fue de 57 años, el 56% de los pacientes eran hombres y el promedio del nivel basal de la TFGe fue de 88 ml/min/1,73 m^2. Los pacientes que ya estaban tomando las dosis de metformina y sulfonilurea especificadas en el protocolo (N=716) ingresaron en un periodo de preincorporación de 2 semanas ciego simple con un placebo. Los otros pacientes (n=39) debían tener una dosis estable especificada en el protocolo de metformina y sulfonilurea durante por lo menos 8 semanas antes de entrar en el periodo de preincorporación de 2 semanas. Después del período de preincorporación, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a INVOKANA® 300 mg o a sitagliptina 100 mg como complemento al tratamiento con metformina y sulfonilurea.

Como se muestra en la Tabla 17 y la Figura 2, al final del tratamiento INVOKANA® 300 mg proporcionó una mayor reducción de la HbA1c en comparación con sitagliptina 100 mg como tratamiento complementario de metformina y sulfonilurea (p<0,05). INVOKANA® 300 mg produjo un cambio porcentual promedio en el peso corporal con respecto al valor basal de -2,5% en comparación con +0,3% con sitagliptina 100 mg. Se observó un cambio promedio de la presión sanguínea sistólica con respecto al valor basal de -5,06 mmHg con INVOKANA® 300 mg en comparación con +0,85 mmHg con sitagliptina 100 mg.

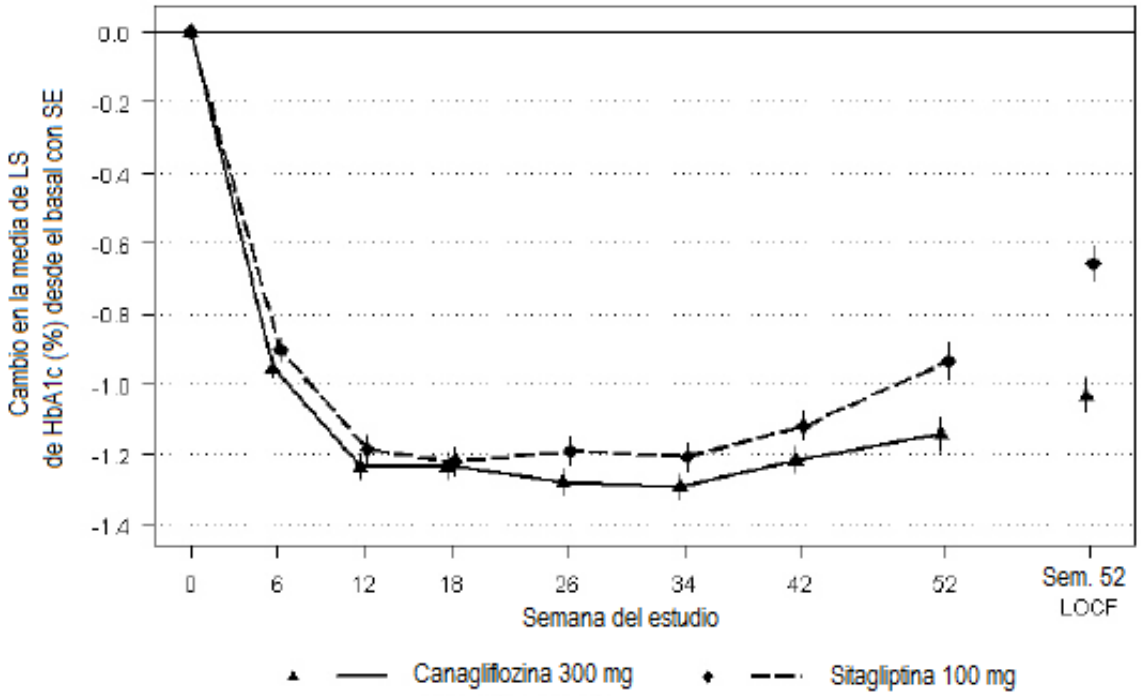
Tabla 17: Resultados del estudio clínico de 52 semanas de comparación de INVOKANA® con sitagliptina en combinación con metformina y sulfonilurea*

	INVOKANA® 300 mg +	**Sitagliptina 100 mg + metformina y**

Parámetro de eficacia	metformina y sulfonilurea (N=377)	sulfonilurea (N=378)
HbA1C (%)		
Valor basal (promedio)	8,12	8,13
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-1,03	-0,66
Diferencia con respecto a sitagliptina (promedio ajustado) (IC 95%)†	-0,37‡ (-0,50; -0,25)	
Porcentaje de pacientes que lograron HbA1C < 7%	48	35
Glucosa en plasma en ayuno (mg/dl)		
Valor basal (promedio)	170	164
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-30	-6
Diferencia con respecto a sitagliptina (promedio ajustado) (IC 95%)†	-24 (-30; -18)	
Peso corporal		
Valor basal (promedio) en kg	87,6	89,6
% cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-2,5	0,3
Diferencia con respecto a sitagliptina (promedio ajustado) (IC 95%)†	-2,8§ (-3,3; -2,2)	

* Población de intención a tratar usando la última observación del estudio antes de la terapia de rescate glucémico
† Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor basal y los factores de estratificación
‡ INVOKANA® + metformina + sulfonilurea se considera no inferior a sitagliptina + metformina + sulfonilurea porque el límite superior de este intervalo de confianza es menor al margen de no inferioridad preestablecido de < 0,3%.
§ p<0,001

Figura 2: Cambio promedio en HbA1c en cada punto de valoración (pacientes que completaron el estudio) y en la semana 52 usando la última interpolación hacia adelante (Población mITT)



Tratamiento complementario de combinación con metformina y pioglitazona

Un total de 342 pacientes con diabetes tipo 2 y con un control inadecuado con la combinación de metformina (dosis mayores o iguales a 2.000 mg/día, o de al menos 1.500 mg/día si no se toleraban dosis más altas) y pioglitazona (30 o 45 mg/día) participaron en un ensayo doble ciego, controlado con placebo de 26 semanas para evaluar la seguridad y eficacia de INVOKANA® en combinación con metformina y pioglitazona. La edad promedio fue de 57 años, el 63% de los pacientes eran hombres, y el promedio del nivel basal de la TFGe fue de 86 ml/min/1,73 m^2. Los pacientes que ya estaban tomando dosis especificada en el protocolo de metformina y pioglitazona (N=163) ingresaron en un periodo de preincorporación de 2 semanas, ciego simple con un placebo. Los otros pacientes (n=181) debían tener una dosis estable especificada en el protocolo de metformina y pioglitazona durante por lo menos 8 semanas antes de entrar en el periodo de preincorporación de 2 semanas. Después del período de preincorporación, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg o placebo, administrados una vez al día como complemento al tratamiento con metformina y pioglitazona.

Al final del tratamiento, INVOKANA® 100 mg y 300 mg una vez al día produjeron una mejoría estadísticamente significativa en HbA1C ($p<0,001$ para ambas dosis) en comparación con el placebo, como tratamiento complementario de metformina y pioglitazona. INVOKANA® 100 mg y 300 mg una vez al día también arrojaron una mayor proporción de pacientes que lograron un nivel de HbA1C menor del 7%, una reducción significativa en la glucosa en plasma en ayunas (FPG), y una disminución del porcentaje de peso corporal en comparación con el placebo, cuando se añadieron al tratamiento con metformina y pioglitazona (ver la Tabla 18). Los cambios promedio estadísticamente significativos ($p<0,05$ para ambas dosis) con respecto al valor basal en la presión arterial sistólica en comparación con el placebo fueron de -4,1 mmHg y -3,5 mmHg con INVOKANA® 100 mg y 300 mg, respectivamente.

Tabla 18: Resultados del estudio clínico controlado con placebo de 26 semanas de INVOKANA® en combinación con metformina y pioglitazona*

Parámetro de eficacia	Placebo + metformina y pioglitazona (N=115)	INVOKANA® 100 mg + metformina y pioglitazona (N=113)	INVOKANA® 300 mg + metformina y pioglitazona (N=114)
HbA1C (%)			
Valor basal (promedio)	8,00	7,99	7,84
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-0,26	-0,89	-1,03
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%)†		-0,62‡ (-0,81; -0,44)	-0,76‡ (-0,95; -0,58)
Porcentaje de pacientes que lograron HbA1C < 7%	33	47‡	64‡
Glucosa en plasma en ayuno (mg/dl)			
Valor basal (promedio)	164	169	164
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	3	-27	-33
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%)†		-29‡ (-37; -22)	-36‡ (-43; -28)
Peso corporal			
Valor basal (promedio) en kg	94,0	94,2	94,4
% cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-0,1	-2,8	-3,8
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%)†		-2,7‡ (-3,6; -1,8)	-3,7‡ (-4,6; -2,8)

* Población de intención a tratar usando la última observación del estudio antes de la terapia de rescate glucémico
† Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor basal y los factores de estratificación
‡ p<0,001

Tratamiento complementario de combinación con insulina (con o sin otros agentes antihiperglucémicos)

Un total de 1.718 pacientes con diabetes tipo 2 y con un control inadecuado con insulina mayor o igual a 30 unidades/día o con insulina combinada con otros agentes antihiperglucémicos participaron en un subestudio doble ciego, controlado con placebo de 18 semanas de un ensayo cardiovascular para evaluar la seguridad y eficacia de INVOKANA® en combinación con insulina. La edad promedio fue de 63 años, el 66% de los pacientes eran hombres y el promedio del nivel basal de la TFGe fue de 75 ml/min/1,73 m^2. Los pacientes tratados con insulina basal, en bolo o insulina basal/en bolo durante por lo menos 10 semanas ingresaron en un periodo de preincorporación de 2 semanas, ciego simple, con un placebo. Aproximadamente el 70% de los pacientes estaban en un régimen de insulina de fondo basal/en bolo. Después del período de preincorporación, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg o placebo, administrados una vez al día como complemento al tratamiento con insulina. El promedio de la dosis diaria de insulina basal fue de 83 unidades, el cual fue similar entre los grupos de tratamiento.

Al final del tratamiento, INVOKANA® 100 mg y 300 mg una vez al día produjeron una mejoría estadísticamente significativa en HbA1C (p<0,001 para ambas dosis) en

comparación con el placebo, como tratamiento complementario a la insulina. Además, INVOKANA® 100 mg y 300 mg una vez al día arrojaron una mayor proporción de pacientes que lograron un nivel de HbA1C menor del 7%, en una reducción significativa en la glucosa plasmática en ayunas (FPG) y en una disminución del porcentaje de peso corporal en comparación con el placebo (ver Tabla 19). Los cambios promedio estadísticamente significativos (p<0,001 para ambas dosis) con respecto al valor basal en la presión arterial sistólica en comparación con el placebo fueron de -2,6 mmHg y -4,4 mmHg con INVOKANA® 100 mg y 300 mg, respectivamente.

Tabla 19: Resultados de un estudio clínico de 18 semanas controlado con placebo de INVOKANA® en combinación con insulina ≥ 30 unidades/día (con o sin otros agentes antihiperglucémicos orales) *

Parámetro de eficacia	Placebo + insulina (N=565)	INVOKANA® 100 mg + insulina (N=566)	INVOKANA® 300 mg + insulina (N=587)
HbA1C (%)			
Valor basal (promedio)	8,20	8,33	8,27
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	0,01	-0,63	-0,72
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%)†		-0,65‡ (-0,73; -0,56)	-0,73‡ (-0,82; -0,65)
Porcentaje de pacientes que lograron HbA1C < 7%	8	20‡	25‡
Glucosa en plasma en ayuno (mg/dl)			
Valor basal	169	170	168
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	4	-19	-25
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 97,5%)†		-23‡ (-29; -16)	-29‡ (-35; -23)
Peso corporal			
Valor basal (promedio) en kg	97,7	96,9	96,7
% cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	0,1	-1,8	-2,3
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 97,5%)†		-1,9‡ (-2,2; -1,6)	-2,4‡ (-2,7; -2,1)

* Población de intención a tratar usando la última observación del estudio antes de la terapia de rescate glucémico
† Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor basal y los factores de estratificación
‡ p<0,001

Estudio en pacientes de 55 a 80 años de edad

Un total de 714 pacientes con diabetes tipo 2 de 55 a 80 años y con un control inadecuado con el tratamiento de diabetes actual (ya fuera dieta y ejercicio solos o combinados con agentes orales o parenterales) participaron en un ensayo doble ciego, controlado con placebo, de 26 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de INVOKANA® en combinación con el tratamiento de la diabetes actual. La edad promedio fue de 64 años, el 55% de los pacientes eran hombres y el promedio del nivel basal de la TFGe fue de 77 ml/min/1,73 m^2. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1 a la adición de INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg o placebo, administrados una vez al día. Al

final del tratamiento, INVOKANA® proporcionó mejoras estadísticamente significativas con respecto al valor basal comparada con placebo en HbA1C (p<0,001 para ambas dosis) de -0,57% (IC 95%: -0,71%; -0,44%) para INVOKANA® 100 mg y de -0,70% (IC 95%: -0,84%; -0,57%) Para INVOKANA® 300 mg (ver "Uso en poblaciones específicas").

Control glucémico en pacientes con insuficiencia renal moderada
Un total de 269 pacientes con diabetes tipo 2 y TFGe basal de 30 ml/min/1,73 m^2 a menos de 50 ml/min/1,73 m^2 con un control inadecuado con el tratamiento de la diabetes actual participaron en un ensayo clínico de 26 semanas, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia de INVOKANA® en combinación con el tratamiento de la diabetes actual (tratamiento con dieta o un agente antihiperglucémico, con el 95% de los pacientes tratados con insulina y/o sulfonilurea). La edad promedio fue de 68 años, el 61% de los pacientes eran hombres y el promedio del nivel basal de la TFGe fue de 39 ml/min/1,73 m^2. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1 a la adición de INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg o placebo, administrados una vez al día.

Al final del tratamiento, INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg una vez al día produjeron reducciones más importantes en HbA1C en comparación con el placebo (-0,30% [IC 95%: -0,53%; -0,07%] y -0,40% [IC 95%: -0,64%; -0,17%], respectivamente) (ver "Advertencias y precauciones", "Reacciones adversas", "Uso en Poblaciones Específicas" y "Estudios clínicos").

Resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Los ensayos CANVAS y CANVAS-R fueron multicéntricos, multinacionales, aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, con criterios de inclusión y exclusión similares. Los pacientes elegibles para participar en los ensayos CANVAS y CANVAS-R tenían 30 años de edad o más y padecían enfermedad arterial periférica, cardiovascular o cerebrovascular estable (66% de la población inscrita) o tenían 50 años de edad o más y presentaban dos o más factores de riesgo específicos de enfermedad cardiovascular (34% de la población inscrita).

El análisis integrado de los ensayos CANVAS y CANVAS-R comparó el riesgo de Eventos Cardiovasculares Adversos Importantes (MACE) entre la canagliflozina y el placebo cuando estos se añadieron y utilizaron concomitantemente con los tratamientos de referencia para la diabetes y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. El criterio de valoración primario, MACE, fue el tiempo hasta la primera aparición de una medida de resultado compuesta de tres partes que incluía muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal.

En el ensayo CANVAS, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1:1 a 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina o un placebo equivalente. En el ensayo CANVAS-R, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1 a 100 mg de canagliflozina o un placebo equivalente, y se permitió la titulación a 300 mg a discreción del investigador (basado en la tolerabilidad y las necesidades glucémicas) después de la semana 13. Las terapias concomitantes para la diabetes y la aterosclerosis podían ajustarse, a discreción de los investigadores, para asegurar que los participantes fueran tratados de

acuerdo con la atención de referencia para estas enfermedades.

Un total de 10134 pacientes fueron tratados (4327 en el ensayo CANVAS y 5807 en el ensayo CANVAS-R; un total de 4344 pacientes asignados aleatoriamente al placebo y 5790 a canagliflozina) durante una exposición media de 149 semanas (223 semanas [4,3 años] en el ensayo CANVAS y 94 semanas [1,8 años] en el ensayo CANVAS-R). Aproximadamente el 78% de la población del ensayo era caucásica, el 13% era asiática y el 3% era negra. La edad promedio fue de 63 años y aproximadamente el 64% eran hombres.

La HbA1C media al inicio del estudio fue del 8,2% y la duración media de la diabetes fue de 13,5 años, con un 70% de pacientes que habían tenido diabetes durante 10 años o más. Aproximadamente el 31%, 21% y 17% de los pacientes reportaron antecedentes de neuropatía, retinopatía y nefropatía, respectivamente, y la TFGe media fue de 76 ml/min/1,73 m^2. Al inicio del estudio, los pacientes fueron tratados con uno (19%) o más (80%) medicamentos antidiabéticos que incluyeron metformina (77%), insulina (50%) y sulfonilurea (43%).

Al inicio del estudio, la presión arterial sistólica media fue de 137 mmHg, la presión arterial diastólica media fue de 78 mmHg, la LDL media fue de 89 mg/dl, la HDL media fue de 46 mg/dl, y la proporción media de albúmina urinaria a creatinina (UACR) fue de 115 mg/g. Al inicio del estudio, aproximadamente el 80% de los pacientes fueron tratados con inhibidores del sistema de renina angiotensina, el 53% con betabloqueantes, el 13% con diuréticos de asa, el 36% con diuréticos no de asa, el 75% con estatinas y el 74% con agentes antiplaquetarios (principalmente aspirina). Durante el ensayo, los investigadores pudieron modificar las terapias antidiabéticas y cardiovasculares para alcanzar los objetivos del tratamiento de referencia local con respecto a la glucosa en sangre, los lípidos y la presión arterial. Más pacientes que recibieron canagliflozina en comparación con el placebo iniciaron tratamiento con antitrombóticos (5,2% versus 4,2%) y estatinas (5,8% versus 4,8%) durante el ensayo.

Para el análisis primario, se utilizó un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox para probar la no inferioridad frente a un margen de riesgo preespecificado de 1,3 para la relación de riesgos de MACE.

En el análisis integrado de los ensayos de CANVAS y CANVAS-R, la canagliflozina redujo el riesgo de primera aparición de MACE. La relación de riesgos estimada (IC del 95%) para el tiempo transcurrido hasta el primer MACE fue de 0,86 (0,75; 0,97). Consultar la Tabla 20. Se obtuvo el estado vital del 99,6% de los pacientes en todos los ensayos. En la Figura 3 se muestra la curva de Kaplan-Meier que representa el tiempo hasta la primera aparición de MACE.

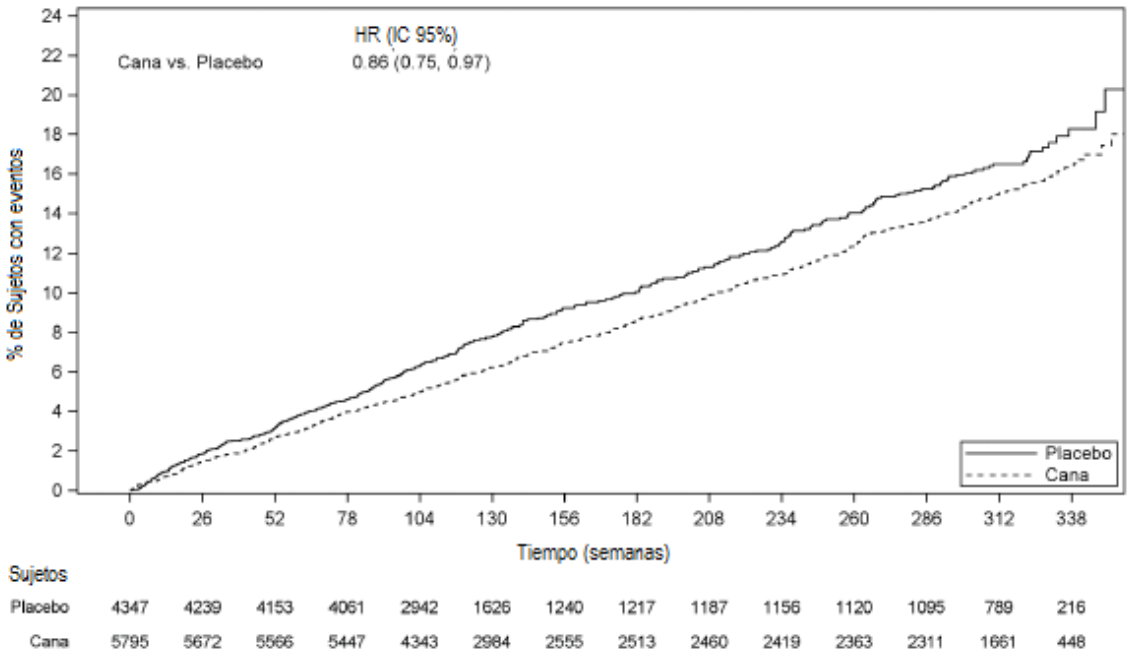
Tabla 20: Efecto del tratamiento para el criterio de valoración compuesto primario, MACE, y sus componentes en el análisis integrado de los estudios CANVAS y CANVAS-R*.

	Placebo N=4347 (%)	**Canagliflozina N=5795 (%)**	**Relación de riesgos (IC del 95%)** ¶
Compuesto de muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no	426 (10,4)	585 (9,2)	0,86 (0,75, 0,97)

mortal, accidente cerebrovascular no mortal (tiempo hasta la primera aparición) †, ‡, §			
Infarto de miocardio no mortal‡, §	159 (3,9)	215 (3,4)	0,85 (0,69, 1,05)
Accidente cerebrovascular no mortal‡, §	116 (2,8)	158 (2,5)	0,90 (0,71, 1,15)
Muerte por causa cardiovascular‡, §	185 (4,6)	268 (4,1)	0,87 (0,72, 1,06)

* Grupo de análisis de intención de tratar
† Valor de P para superioridad (bilateral) = 0,0158
‡ Número y porcentaje de primeros eventos
§ Debido a la combinación de proporciones desiguales de aleatorización, se aplicaron ponderaciones Cochran-Mantel-Haenszel para calcular los porcentajes.
¶Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado con tratamiento como factor y estratificado por estudio y por enfermedad CV previa.

Figura 3: Tiempo hasta la primera aparición de MACE



Resultados cardiovasculares y renales en pacientes con nefropatía diabética y albuminuria

El Estudio clínico de evaluación de canagliflozina y eventos renales en diabetes con nefropatía establecida (CREDENCE, por sus siglas en inglés) fue un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que comparó canagliflozina con placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, una TFGe ≥ 30 a < 90 ml/min/1,73 m2 y albuminuria (albúmina/creatinina en orina > 300 a ≤ 5000 mg/g) que recibían atención de referencia que incluía una dosis diaria, máxima tolerada declarada, de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueador del receptor de angiotensina (BRA).

El objetivo principal de CREDENCE fue evaluar la eficacia de la canagliflozina en relación con el placebo para reducir el criterio de valoración compuesto de enfermedad renal en etapa terminal (ERET), duplicación de creatinina en suero y muerte por causa renal o CV.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir canagliflozina 100 mg (N=2202) o placebo (N=2199) y el tratamiento se continuó hasta el inicio de la diálisis o el trasplante renal.

La mediana de la duración del seguimiento para los 4401 sujetos aleatorizados fue de 137 semanas. Se obtuvo el estado vital del 99,9% de los sujetos.

El 67% de la población era blanca, el 20% eran asiáticos y el 5% eran negros; el 32% eran de origen hispano o latino. La edad promedio era de 63 años y el 66% eran de sexo masculino.

En la aleatorización, la media de HbA_{1c} fue del 8,3%, la mediana de la relación albúmina/creatinina en orina fue de 927 mg/g, la media de TFGe fue de 56,2 ml/min/1,73 m^2, el 50% tenía enfermedad CV previa y el 15% informó un historial de insuficiencia cardíaca. Los agentes antihiperglucémicos (AAH) más frecuentes utilizados al inicio del estudio fueron insulina (66%), biguanidas (58%) y sulfonilureas (29%). Casi todos los sujetos (99,9%) tomaban IECA o BRA en la aleatorización, aproximadamente el 60% estaban tomando un agente antitrombótico (incluyendo aspirina), y el 69% estaban en tratamiento con una estatina.

El principal criterio de valoración compuesto en el estudio CREDENCE fue el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de ERET (definida como una TFGe < 15 ml/min/1,73 m^2, inicio de diálisis crónica o trasplante renal), duplicación de la creatinina sérica, y muerte por causa renal o CV. La canagliflozina 100 mg redujo significativamente el riesgo del principal criterio de valoración compuesto basado en un análisis del tiempo transcurrido hasta el evento [HR: 0,70; IC del 95%: 0,59; 0,82; p < 0,0001] (ver Figura 4). El efecto del tratamiento reflejó una reducción en la progresión a ERET, duplicación de la creatinina sérica y muerte por causa cardiovascular como se muestra en la Tabla 21 y la Figura 4. Hubo pocas muertes por causa renal durante el estudio. Canagliflozina 100 mg también redujo significativamente el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca [HR: 0,61; IC del 95%: 0,47 a 0,80; p < 0,001].

Tabla 21: Análisis del criterio de valoración primario (incluidos los componentes individuales) y secundarios del estudio CREDENCE

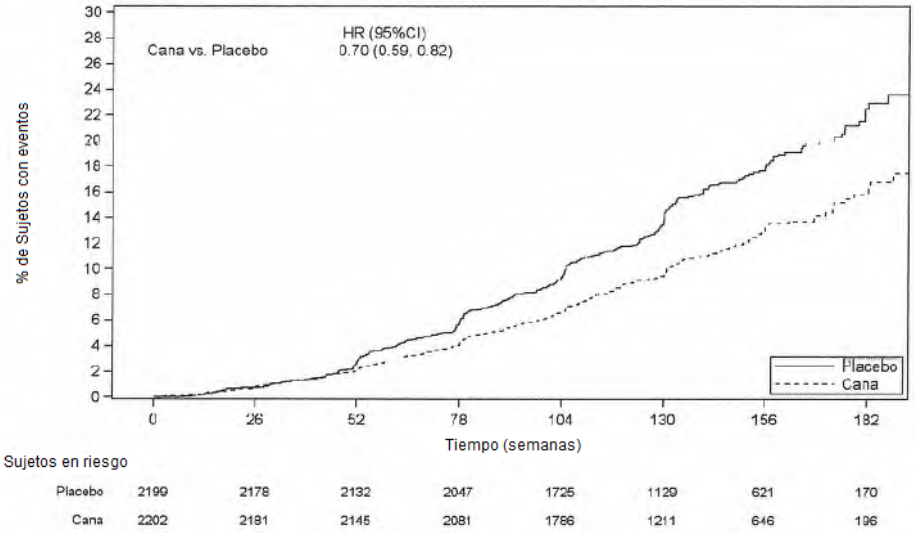
	Placebo		**Canaglifozina**		**HR†**
Criterio de valoración	**N=2199 (%)**	**Tasa de eventos***	**N=2202 (%)**	**Tasa de eventos***	**(IC del 95%)**
Criterio de valoración compuesto primario (ERET, duplicación de creatinina en suero, muerte por causa renal o muerte por causa CV)	340 (15,5)	6,1	245 (11,1)	4,3	0,70 (0,59; 0,82) ‡
ERET	165 (7,5)	2,9	116 (5,3)	2,0	0,68 (0,54; 0,86)
Duplicación de creatinina en suero	188 (8,5)	3,4	118 (5,4)	2,1	0,60 (0,48; 0,76)
Muerte por causa renal	5 (0,2)	0,1	2 (0,1)	0,0	
Muerte por causa CV	140 (6,4)	2,4	110 (5,0)	1,9	0,78 (0,61; 1,00)
Muerte por causa CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca	253 (11,5)	4,5	179 (8,1)	3,1	0,69 (0,57; 0,83) §
Muerte por causa CV, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal	269 (12,2)	4,9	217 (9,9)	3,9	0,80 (0,67; 0,95) ¶

Infarto de miocardio no mortal	87 (4,0)	1,6	71 (3,2)	1,3	0,81 (0,59; 1,10)
Accidente cerebrovascular no mortal	66 (3,0)	1,2	53 (2,4)	0,9	0,80 (0,56; 1,15)
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	141 (6,4)	2,5	89 (4,0)	1,6	0,61 (0,47; 0,80) §
ERET, duplicación de creatinina en suero, muerte por causa renal	224 (10,2)	4,0	153 (6,9)	2,7	0,66 (0,53; 0,81) ‡

Conjunto de Análisis de Intención de Tratar (tiempo hasta la primera aparición)
Los componentes individuales no representan un desglose de los resultados compuestos, sino el número total de sujetos que experimentaron un evento durante el curso del estudio.
* Tasa de eventos por 100 pacientes-años.
† El cociente de riesgos (canagliflozina en comparación con placebo), el IC del 95% y el valor de p se estiman mediante un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox que incluye el tratamiento como variable explicativa y está estratificado por la TFGe en la selección (≥ 30 a < 45, ≥ 45 a < 60, ≥ 60 a < 90 ml/min/1,73 m2). No se presenta el HR para muerte por causa renal debido al pequeño número de eventos en cada grupo.
‡ Valor de p < 0,0001
§ Valor de p < 0,001
¶ Valor de p < 0,02

La curva de Kaplan-Meier (Figura 4) muestra el tiempo hasta la primera aparición del principal criterio de valoración compuesto de ERET, duplicación de creatinina en suero, muerte por causa renal o muerte por causa CV. Las curvas comienzan a separarse hacia la Semana 52 y continúan divergiendo a partir de entonces.

Figura 4: CREDENCE: Tiempo hasta la primera aparición del criterio de valoración compuesto primario



PRESENTACIÓN

INVOKANA®, comprimidos recubiertos de 300 mg. Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a no más de 30°C.

INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 y otras cetoacidosis
Informar a los pacientes que INVOKANA® puede causar cetoacidosis potencialmente mortal y que la diabetes mellitus tipo 2 y los trastornos pancreáticos (p. ej., antecedentes de pancreatitis o cirugía pancreática) son factores de riesgo.

Educar a los pacientes sobre los factores precipitantes (como infección, ingesta calórica reducida, dieta cetogénica, cirugía, reducción de la dosis de insulina, deshidratación y abuso de alcohol) y los síntomas de la cetoacidosis (incluidas náuseas, vómitos, dolor abdominal, cansancio y dificultad para respirar). Informar a los pacientes que la glucosa en sangre puede ser normal incluso en presencia de cetoacidosis.

Informar a los pacientes que se les puede pedir que controlen las cetonas. Si se presentan síntomas de cetoacidosis, indicar a los pacientes que suspendan INVOKANA® y busquen atención médica de inmediato (ver "Advertencias y precauciones").

Amputación de miembros inferiores
Informar a los pacientes que INVOKANA® está asociado con un mayor riesgo de amputaciones. Aconsejar a los pacientes sobre la importancia del cuidado preventivo de rutina de los pies. Indicar a los pacientes que vigilen si aparece dolor o sensibilidad nuevos, llagas o úlceras, o infecciones que afecten a la pierna o al pie, y que busquen asistencia médica inmediatamente si se desarrollan tales signos o síntomas (ver "Advertencias y precauciones").

Disminución del volumen
Informar a los pacientes que puede producirse hipotensión sintomática con INVOKANA® y advertirles que se pongan en contacto con su médico si experimentan tales síntomas (ver "Advertencias y precauciones"). Informar a los pacientes que la deshidratación puede aumentar el riesgo de hipotensión y que deben tener una ingesta adecuada de líquidos.

Infecciones serias de las vías urinarias
Informar a los pacientes sobre la posibilidad de infecciones de las vías urinarias, que pueden ser serias. Proporcionarles información sobre los síntomas de infecciones de las vías urinarias. Advertirles que acudan al médico si presentan tales síntomas (ver "Advertencias y precauciones").

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)
Informar a los pacientes que se han producido infecciones necrotizantes del perineo (gangrena de Fournier) con INVOKANA®. Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan dolor o sensibilidad, enrojecimiento o hinchazón de los genitales o de la zona desde los genitales hasta el recto, junto con fiebre superior a 38ºC o malestar general (ver "Advertencias y precauciones").

Infecciones micóticas genitales en mujeres (por ejemplo, vulvovaginitis)

Informar a las pacientes que puede producirse una infección vaginal por hongos y proporcionarles información sobre los signos y síntomas de la misma. Informar sobre las opciones de tratamiento y cuándo buscar consejo médico (ver "Advertencias y precauciones").

Infecciones micóticas genitales en hombres (por ejemplo, balanitis o balanopostitis)
Informar a los pacientes de sexo masculino que puede producirse una infección por levaduras en el pene (por ejemplo, balanitis o balanopostitis), especialmente en hombres no circuncidados y en pacientes con antecedentes. Proporcionarles información sobre los signos y síntomas de la balanitis y la balanopostitis (erupción o enrojecimiento del glande o del prepucio del pene). Informar sobre las opciones de tratamiento y cuándo buscar consejo médico (ver "Advertencias y precauciones").

Reacciones de hipersensibilidad
Informar a los pacientes que se han reportado reacciones de hipersensibilidad serias, como urticaria, erupción, anafilaxia y angioedema, con INVOKANA®. Advertir a los pacientes que informen inmediatamente de cualquier signo o síntoma que sugiera una reacción alérgica, y que dejen de tomar el medicamento hasta que hayan consultado a los médicos prescriptores (ver "Advertencias y precauciones").

Fractura ósea
Informar a los pacientes que se han reportado fracturas óseas en pacientes que toman INVOKANA®. Proporcionarles información sobre los factores que pueden contribuir al riesgo de fractura (ver "Advertencias y precauciones").

Embarazo
Aconsejar a las mujeres embarazadas y a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto del tratamiento con INVOKANA® (ver "Uso en poblaciones específicas"). Indicar a las mujeres en edad fértil que reporten los embarazos a sus médicos tan pronto como sea posible.

Lactancia
Advertir a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con INVOKANA® (ver "Uso en poblaciones específicas").

Pruebas de laboratorio
Informar a los pacientes que, debido a su mecanismo de acción, los pacientes que toman INVOKANA® darán positivo en la prueba de glucosa en orina (ver "Interacciones medicamentosas").

Dosis omitidas
Si se omite una dosis, advertir a los pacientes que la tomen tan pronto como lo recuerden, a menos que sea casi la hora de la siguiente dosis, en cuyo caso los pacientes deben saltear la dosis omitida y tomar el medicamento a la siguiente hora regularmente programada. Advertir a los pacientes que no tomen dos dosis de INVOKANA® al mismo tiempo.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LO NIÑOS

Elaborado y acondicionado por: Janssen Cilag S.p.A., Via C. Janssen, Borgo San Michele, Latina, Italia.

Importado por: Johnson & Johnson de Chile S.A. Cerro Colorado 5240 Piso 9 Torres del Parque I, Las Condes. Santiago, Chile.
Reacondicionado por Novofarma Service S.A., Av. Victor Uribe 2300, Quilicura, Santiago.
Distribuido por Novofarma Service S.A., Av. Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago.
Venta bajo receta simple.
Registro N°: F-23573

Centro de Atención al Cliente
Por correo electrónico: infojanssen@jancl.jnj.com
Por teléfono: 800-835-161

www.janssen.com

® Marca Registrada

Fecha de última revisión: Basado en FDA Julio, 2023.