

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****INVOKANA<sup>®</sup>  
CANAGLIFLOZINA  
Comprimidos recubiertos****FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

100 mg - Comprimido de color amarillo, en forma de cápsula de liberación inmediata, y recubierto, marcado con “CFZ” en una cara y “100” en la otra. Cada comprimido de 100 mg contiene 102 mg de canagliflozina hemihidrato, equivalente a 100 mg de canagliflozina.

300 mg - Comprimido de color blanco, con forma de cápsula, de liberación inmediata, y recubierto, marcado con “CFZ” en una cara y “300” en la otra. Cada comprimido de 300 mg contiene 306 mg de canagliflozina hemihidrato, equivalente a 300 mg de canagliflozina.

Consulte los excipientes en la Lista de excipientes.

**INFORMACIÓN CLÍNICA****INDICACIONES****Monoterapia y terapia combinada**

INVOKANA<sup>®</sup> está indicado como adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN*****Posología - Adultos (edad igual o superior a 18 años)***

La dosis recomendada de INVOKANA<sup>®</sup> es de 100 mg o 300 mg una vez al día. La dosis de 300 mg puede considerarse para pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [CrCl  $\geq 60$  ml/min], que necesitan un control glicémico más estricto y para quienes tienen bajo riesgo de reacciones adversas asociadas con volumen intravascular reducido bajo tratamiento con INVOKANA<sup>®</sup> (ver debajo y “Advertencias y Precauciones”).

Una dosis inicial de 100 mg una vez al día deberá ser usada en pacientes que usan diuréticos de asa y pacientes  $\geq 75$  años de edad. En pacientes con evidencia de volumen intravascular reducido, se recomienda corregir esta condición antes de iniciar tratamiento con INVOKANA<sup>®</sup>. Para aquellos pacientes que están tolerando 100 mg de INVOKANA<sup>®</sup> y que necesitan un control glicémico más estricto, la dosis se puede incrementar a 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup> (ver

“Advertencias y Precauciones”).

Cuando se utiliza INVOKANA<sup>®</sup> como complemento en el tratamiento con insulina o secretagogos de insulina (por ejemplo, sulfonilureas), para reducir el riesgo de hipoglicemia, se debe ser considerado el uso de una dosis menor de insulina o de secretagogos de insulina (ver “Advertencias y Precauciones” y “Reacciones Adversas”).

### **Administración**

INVOKANA<sup>®</sup> se deberá tomar oralmente una vez al día, preferiblemente antes del primer alimento del día (ver “Propiedades Farmacocinéticas”). Los comprimidos serán tragados enteros.

### ***Omisión de una dosis***

Si se ha olvidado una dosis, debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde, aunque no debe tomarse una dosis doble en el mismo día.

### ***Poblaciones especiales***

#### ***Pacientes pediátricos (< 18 años de edad)***

No se ha establecido la seguridad y eficacia de INVOKANA<sup>®</sup> en pacientes pediátricos.

#### ***Pacientes de edad avanzada***

En los pacientes  $\geq 75$  años de edad, la dosis inicial de INVOKANA<sup>®</sup> es 100 mg, una vez al día. Se deberá tomar en cuenta la función renal y el riesgo de disminución de volumen (ver “Advertencias y Precauciones” y “Reacciones Adversas”).

#### ***Insuficiencia renal***

En los pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 45 a  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> [*CrCl 45 a < 60 ml/min*], la dosis de INVOKANA<sup>®</sup> está limitada a 100 mg, una vez al día.

No se deberá iniciar tratamiento con INVOKANA<sup>®</sup> en pacientes con una TFGe  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [*CrCl < 45 ml/min*]. Se deberá discontinuar INVOKANA<sup>®</sup> cuando la TFGe es persistentemente  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [*CrCl < 45 ml/min*] (ver “Advertencias y Precauciones” y “Reacciones Adversas”).

INVOKANA<sup>®</sup> no deberá ser usado en pacientes con una TFGe  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [*CrCl < 45 ml/min*] ya que no se espera que sea eficaz en esta población de pacientes (ver “Advertencias y Precauciones” y “Propiedades Farmacocinéticas – Poblaciones Especiales”).

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (Ver “Reacciones Adversas”).

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### ***General***

La seguridad y efectividad de INVOKANA<sup>®</sup> en pacientes con diabetes tipo 1 aún no han sido establecidas. Debe evitarse el uso de INVOKANA<sup>®</sup> en estos pacientes.

INVOKANA<sup>®</sup> no debe utilizarse para el tratamiento de la cetoacidosis diabética (CAD) o en pacientes con una TFGe < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [*CrCl* < 45 ml/min], ya que no sería eficaz en esas situaciones.

### ***Cetoacidosis diabética***

Los pacientes con un antecedente de cetoacidosis diabética (CAD) fueron excluidos de los estudios clínicos. INVOKANA<sup>®</sup> debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de CAD.

Los casos raros de la CAD, incluyendo casos potencialmente mortales y fatales, han sido reportados en la vigilancia posterior a la comercialización en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 tratados con inhibidores de SGLT2, incluyendo canagliflozina.

### ***Diabetes mellitus tipo 1***

Existe un aumento en el riesgo de CAD en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que toman INVOKANA<sup>®</sup>. En un estudio clínico de 18 semanas (N=351), se reportó CAD en 5,1% (6/117), 9,4% (11/117), y 0,0% (0/117) de los pacientes que tomaban 100 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, y un placebo, respectivamente. Los eventos de CAD requirieron de hospitalización en 12 pacientes. Cinco de estos pacientes se presentaron con valores de glucosa en la sangre de menos de 13,9 mmol/l [250 mg/dl]. En la mayoría de los pacientes se identificaron condiciones concomitantes (por ejemplo, infección, cesación de la terapia de insulina) conocidas por elevar el riesgo de desarrollar CAD.

### ***Diabetes mellitus tipo 2***

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se ha reportado CAD con el uso de INVOKANA<sup>®</sup>. En el programa de desarrollo clínico, se reportaron eventos adversos graves de CAD, cetoacidosis, acidosis metabólica y acidosis en 0,09% (10/10687) de los pacientes tratados con INVOKANA<sup>®</sup>, todos los cuales fueron hospitalizados. También se ha reportado CAD durante la vigilancia posterior a la comercialización y esta ha ocurrido en pacientes con valores de glucosa en la sangre de menos de 13,9 mmol/l [250 mg/dl] (ver “Reacciones Adversas”).

Por lo tanto, en pacientes con diabetes tipo 2 que se presentan con acidosis metabólica, debe considerarse un diagnóstico de CAD incluso si los niveles de glucosa en la sangre son de menos de 13,9 mmol/l [250 mg/dl]. Los pacientes que toman INVOKANA<sup>®</sup> deben ser analizados para cetonas cuando se presenten con signos y síntomas de acidosis metabólica, tales como dificultad para respirar, náusea, vómito, dolor abdominal, sensación de confusión, aliento con olor afrutado, y fatiga o somnolencia inusuales, con el fin de prevenir la demora del diagnóstico y asegurar el manejo apropiado del paciente.

En pacientes con diabetes tipo 2 con CAD, el tratamiento con INVOKANA<sup>®</sup> debe ser discontinuado de inmediato. Considere interrumpir el tratamiento con INVOKANA<sup>®</sup> en pacientes con diabetes tipo 2 que sean hospitalizados para procedimientos quirúrgicos mayores o enfermedad médica grave aguda. El tratamiento con INVOKANA<sup>®</sup> puede ser reiniciado una vez que la condición del paciente se haya estabilizado.

### ***Amputación de miembros inferiores***

En los estudios clínicos a largo plazo de INVOKANA<sup>®</sup> en pacientes con diabetes tipo 2 con enfermedad cardiovascular (ECV) establecida o con al menos 2 factores de riesgo para ECV, se ha observado un aumento de aproximadamente 2 veces en el riesgo de amputación de miembro inferior (principalmente un dedo del pie y parte media del pie) en pacientes tratados con INVOKANA<sup>®</sup> (ver “Reacciones Adversas”). Dado que no se ha establecido un mecanismo subyacente, se desconocen los factores de riesgo para amputación, además de los factores de riesgo generales.

Antes de iniciar el tratamiento con INVOKANA<sup>®</sup>, se deben considerar los factores en la historia clínica del paciente que pudieran aumentar el riesgo de amputación. Como medidas de precaución, se debe considerar monitorear de cerca a los pacientes con un mayor riesgo de eventos de amputación y asesorar al paciente sobre la importancia de los cuidados preventivos de rutina del pie y mantener una hidratación adecuada. También se debe considerar suspender el tratamiento con INVOKANA<sup>®</sup> en pacientes que desarrollan eventos que pueden preceder a una amputación, tales como úlceras en la piel, infección, osteomielitis o gangrena en las extremidades inferiores.

### ***Volumen intravascular reducido***

Debido a su mecanismo de acción, INVOKANA<sup>®</sup> aumenta la excreción urinaria de glucosa (EUG) e induce una diuresis osmótica, la cual puede reducir el volumen intravascular. Los pacientes más susceptibles a reacciones adversas relacionadas a volumen intravascular reducido (por ejemplo, mareo postural, hipotensión ortostática, o hipotensión) incluyen pacientes en tratamiento con diuréticos de asa, pacientes con insuficiencia renal moderada, y pacientes  $\geq 75$  años de edad (ver “Posología y Forma de Administración” y “Reacciones Adversas”).

En los estudios clínicos controlados con placebo de INVOKANA<sup>®</sup>, incrementos en las reacciones adversas relacionadas con un volumen intravascular reducido se observaron más comúnmente con la dosis de 300 mg y ocurrió con mayor frecuencia en los primeros tres meses (ver “Reacciones Adversas”). Debido a un volumen intravascular reducido, se observaron generalmente pequeños aumentos promedios dependientes de la dosis de la creatinina sérica y disminuciones concomitantes de la TFGe dentro de las primeras seis semanas del inicio del tratamiento con INVOKANA<sup>®</sup>. En pacientes susceptibles a mayores reducciones del volumen intravascular descritas con anterioridad, se observaron ocasionalmente mayores disminuciones de la TFGe ( $> 30\%$ ) que luego mejoraron y, en raras ocasiones, precisaron la interrupción del tratamiento con INVOKANA<sup>®</sup> (ver “Reacciones Adversas”).

Se debe advertir a los pacientes para que informen sobre los síntomas relacionados con volumen intravascular reducido. De forma poco frecuente, estas reacciones adversas dieron lugar a la discontinuación del tratamiento con INVOKANA<sup>®</sup> y habitualmente se trataron con la modificación del régimen farmacológico antihipertensivo (incluyendo diuréticos) mientras se continuaba con el tratamiento con INVOKANA<sup>®</sup>. En los pacientes con reducción de volumen, se recomienda corregir esta situación antes de iniciar el tratamiento con INVOKANA<sup>®</sup>.

Se deberá valorar la función renal antes del inicio de la terapia con INVOKANA<sup>®</sup>. Se recomienda un monitoreo más frecuente de la función renal en pacientes con una TFGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [CrCl  $< 60$  ml/min]. INVOKANA<sup>®</sup> no deberá ser usado en pacientes con una TFGe  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [CrCl  $< 45$  ml/min].

### ***Hipoglicemia en terapia de adición con otros agentes hipoglicémicos***

Cuando se usa solo o como terapia de adición con agentes hipoglicemiantes no asociados con hipoglicemia, INVOKANA® mostró una baja incidencia de hipoglicemia. La insulina y los secretagogos de insulina (por ejemplo, sulfonilureas) son conocidos por causar hipoglicemias. Cuando INVOKANA® fue usado como terapia de adición con insulina o un secretagogo de insulina (por ejemplo, sulfonilureas), la incidencia de hipoglicemia se incrementó sobre aquella con el placebo.

Por lo tanto, para disminuir el riesgo de hipoglicemia, puede considerarse una reducción en la dosis de insulina o un secretagogo de insulina (ver “Posología y Forma de Administración” y “Reacciones Adversas”).

### ***Infecciones micóticas genitales***

Consistente con el mecanismo de inhibición de SGLT2 con un aumento de la EUG, la candidiasis vulvovaginal en mujeres y balanitis o balanopostitis en hombres fueron reportados en los estudios clínicos (ver “Reacciones Adversas”). Pacientes hombres y mujeres con un antecedente de micosis en genitales tuvieron más probabilidad de desarrollar una infección. Balanitis o balanopostitis ocurrieron primariamente en pacientes hombres no-circuncidados; eventos de fimosis también se reportaron. En un análisis de datos reunidos de 8 estudios controlados, 0,2% de los pacientes hombres pasaron por circuncisión. La mayoría de las micosis genitales fueron tratadas con anti-fúngicos tópicos, ya sea que fueran prescritos por un profesional del cuidado de la salud o por auto-medicación, mientras continuaban con terapia con INVOKANA®.

### ***Fracturas óseas***

Tenga en cuenta factores que contribuyen al riesgo de fractura antes de iniciar el tratamiento con canagliflozina.

## **Interacciones**

### ***Evaluación in vitro de las interacciones***

El metabolismo de canagliflozina es primariamente vía conjugación de glucurónido mediado por glucuronil transferasa UDP 1A9 (UGT1A9) y 2B4 (UGT2B4).

En estudios *in vitro*, la canagliflozina ni inhibió al citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ni al CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, ni indujo al CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 en concentraciones más altas a la terapéutica. La Canagliflozina inhibió débilmente al CYP3A4 *in vitro*; sin embargo, en base a un estudio clínico, ninguna interacción clínicamente relevante fue observada. Por lo tanto, no se espera que la canagliflozina altere la depuración metabólica de los medicamentos co-administrados que son metabolizados por estas enzimas.

La canagliflozina es un sustrato de P-glicoproteína (P-gp), e inhibe el transporte mediado por P-glicoproteína de digoxina con baja potencia.

### ***Evaluación in vivo de las interacciones***

Se realizaron estudios específicos de interacción farmacológica para investigar los efectos de los inhibidores o inductores de las enzimas metabolizadoras de fármacos UGT1A9 y UGT2B4 y de los transportadores P-gp y MRP2 sobre la farmacocinética de canagliflozina, y también para evaluar los efectos de canagliflozina sobre la farmacocinética del sustrato de la P-gp digoxina.

### ***Efecto de otros fármacos sobre canagliflozina***

En estudios clínicos, los efectos de otros fármacos sobre la canagliflozina fueron valorados. Ciclosporina, hidroclorotiazida, anticonceptivos orales (etinil estradiol y levonorgestrel), metformina, y probenecida no tuvieron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de canagliflozina.

Rifampicina: La coadministración con rifampicina, un inductor no selectivo de varias enzimas UGT y de transportadores de fármacos, tales como UGT1A9, UGT2B4, P-gp, y MRP2, disminuye la exposición a canagliflozina. Estas disminuciones de la exposición a canagliflozina pueden disminuir su eficacia. Cuando se debe coadministrar un inductor combinado de estas UGT y sistemas de transporte de fármacos (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, barbitúricos, fenobarbital, ritonavir, carbamazepina, efavirenz, Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*])) con INVOKANA<sup>®</sup>, es preciso monitorizar la HbA<sub>1c</sub> en los pacientes que reciben INVOKANA<sup>®</sup> 100 mg una vez al día considerando aumentar la dosis a 300 mg una vez al día si es preciso un control glicémico adicional. En pacientes con una TFGe de 45 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [CrCl 45 a < 60 ml/min], tomando 100 mg de INVOKANA<sup>®</sup> que están recibiendo terapia concurrente con un inductor de la enzima UGT y que requieren control glicémico adicional, se deberán considerar otras terapias distintas a los hipoglicemiantes.

**Tabla 1: Efecto de los fármacos administrados en forma conjunta sobre la exposición sistémica de canagliflozina**

Fármaco administrado en forma conjunta	Dosis de fármaco administrado en forma conjunta <sup>1</sup>	Dosis de canagliflozina <sup>1</sup>	Razón media geométrica (Razón con/sin fármaco administrado en forma conjunta) Sin efecto = 1,0	
			AUC <sup>2</sup> [90% IC]	C <sub>max</sub> [90% IC]
No es preciso ajuste de dosis de INVOKANA <sup>®</sup> con los siguientes:				
Ciclosporina:	400 mg	300 mg una vez al día 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 una vez al día durante 6 días	0,91 [0,88- 0,94]	0,92 [0,84- 0,99]
Hidroclorotiazida	25 mg, una vez al día durante 35 días	300 mg, una vez al día durante 7 días	1,12 [1,08- 1,17]	1,15 [1,06- 1,25]

**Tabla 1: Efecto de los fármacos administrados en forma conjunta sobre la exposición sistémica de canagliflozina**

Fármaco administrado en forma conjunta	Dosis de fármaco administrado en forma conjunta <sup>1</sup>	Dosis de canagliflozina <sup>1</sup>	Razón media geométrica (Razón con/sin fármaco administrado en forma conjunta) Sin efecto = 1,0	
			AUC <sup>2</sup> [90% IC]	C <sub>max</sub> [90% IC]
Metformina	2000 mg	300 mg una vez al día durante 8 días	1,10 [1,05- 1,15]	1,05 [0,96- 1,16]
Probenecid	500 mg, dos veces al día durante 3 días	300 mg, una vez al día durante 17 días	1,21 [1,16- 1,25]	1,13 [1,00- 1,28]
Rifampicina	600 mg, una vez al día durante 8 días	300 mg	0,49 [0,44- 0,54]	0,72 [0,61- 0,84]

<sup>1</sup> Dosis única, salvo que se indique lo contrario

<sup>2</sup> AUC<sub>inf</sub> para los fármacos administrados en dosis única y AUC<sub>24h</sub> para los fármacos administrados en dosis múltiples

**Efectos de canagliflozina sobre otros fármacos**

En estudios de interacción conducidos en sujetos sanos, canagliflozina en estado-estacionario no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de metformina, los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), gliburida, simvastatina, paracetamol, hidroclorotiazida, o warfarina.

*Digoxina:* La combinación de 300 mg de canagliflozina una vez al día por 7 días con una dosis simple de 0,5 mg de digoxina seguida de 0,25 mg diariamente por 6 días resultó en un aumento del 20% en AUC y un 36% de aumento en la C<sub>max</sub> de digoxina, posiblemente debido a una interacción al nivel de P-gp. Los pacientes que toman digoxina u otros glucósidos cardíacos (por ejemplo, digitoxina) deben ser monitorizados adecuadamente.

**Tabla 2: Efecto de canagliflozina sobre la exposición sistémica de los fármacos administrados en forma conjunta**

Fármaco administrado en forma conjunta	Dosis de fármaco administrado en forma conjunta <sup>1</sup>	Dosis de canagliflozina <sup>1</sup>	Razón media geométrica (Razón con/sin fármacos administrados en forma conjunta) Sin efecto = 1,0		
				AUC <sup>2</sup> [90% IC]	C <sub>max</sub> [90% IC]
No es preciso ajuste de dosis del fármaco administrado en forma conjunta con los siguientes:					
Digoxina	0,5 mg, una vez al día el primer día, seguido de 0,25 mg, una	300 mg, una vez al día durante 7 días	digoxina	1,20 [1,12- 1,28]	1,36 [1,21- 1,53]

	vez al día durante 6 días				
Etinilestradiol y levonorgestrel	0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel	200 mg una vez al día 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 una vez al día durante 6 días	gliburida	1,02 [0,98- 1,07]	0,93 [0,85- 1,01]
			3-cis-hidroxi-gliburida	1,01 [0,96- 1,07]	0,99 [0,91- 1,08]
			4-trans-hidroxi-gliburida	1,03 [0,97- 1,09]	0,96 [0,88- 1,04]
Hidroclorotiazida	25 mg, una vez al día durante 35 días	300 mg, una vez al día durante 7 días	hidroclorotiazida	0,99 [0,95- 1,04]	0,94 [0,87- 1,01]
Metformina	2000 mg	300 mg una vez al día durante 8 días	metformina	1,20 [1,08- 1,34]	1,06 [0,93- 1,20]
Paracetamol	1000 mg	300 mg, dos veces al día durante 25 días	paracetamol	1,06 <sup>3</sup> [0,98- 1,14]	1,00 [0,92- 1,09]
Simvastatina	40 mg	300 mg, una vez al día 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, una vez al día 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]

- 1 Dosis única, salvo que se indique lo contrario
- 2 AUC<sub>inf</sub> para los fármacos administrados en dosis única y AUC<sub>24h</sub> para los fármacos administrados en dosis múltiples
- 3 AUC<sub>0-12h</sub>

## Interferencia con fármacos/pruebas de laboratorio

### Prueba para 1,5-AG

Los aumentos en la excreción urinaria de glucosa con INVOKANA<sup>®</sup> pueden producir descensos falsos en los niveles de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) y hacer que las mediciones de 1,5-AG sean poco confiables para valorar el control de la glicemia. Por lo tanto, no deben usarse pruebas de 1,5-AG para la valoración del control glicémico en pacientes que usan canagliflozina. Para obtener más detalles, sería recomendable comunicarse con el fabricante específico de la prueba para 1,5-AG.

### Prueba de glucosa urinaria

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que toman INVOKANA<sup>®</sup> tendrán resultado positivo para glucosa en la orina.



## **Embarazo, lactancia y fertilidad**

### ***Embarazo***

No existen estudios pertinentes con control adecuado en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva (ver “Información No Clínica”). Durante el embarazo, considerar terapias alternativas apropiadas, especialmente durante el segundo y tercer trimestre. INVOKANA<sup>®</sup> no debe administrarse durante el embarazo, si es detectado un embarazo deberá discontinuarse el medicamento.

### ***Lactancia***

Los datos farmacodinámicos y toxicológicos en animales de los que se dispone han demostrado excreción de canagliflozina en la leche. Se desconoce si la canagliflozina es excretada en leche humana. No se puede excluir riesgo para los lactantes. Se debe decidir si se detiene la lactancia o si se detiene la terapia con INVOKANA<sup>®</sup>, tomando en cuenta el beneficio de lactar para el bebé y el beneficio de la terapia para la mamá (ver “Información No Clínica”).

### ***Fertilidad***

No se ha estudiado el efecto de canagliflozina sobre la fertilidad en seres humanos. En los estudios en animales no se observaron efectos sobre la fertilidad (ver “Información No Clínica”).

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

La canagliflozina no tiene ninguna influencia conocida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, se debe informar a los pacientes del riesgo de hipoglicemia cuando se utiliza INVOKANA<sup>®</sup> como complemento del tratamiento con insulina o secretagogos de insulina, y del riesgo elevado de reacciones adversas relacionadas con un volumen intravascular reducido, como mareo postural (ver “Posología y Forma de Administración”, “Advertencias y Precauciones” y “Reacciones Adversas”).

## **REACCIONES ADVERSAS**

A lo largo de esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran razonablemente asociados con el uso de canagliflozina en base a la evaluación completa de la información disponible sobre el evento adverso. No se puede determinar fehacientemente una relación causal con canagliflozina en casos individuales. Además, dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Se ha evaluado la seguridad de INVOKANA<sup>®</sup> (canagliflozina) en 10285 pacientes con diabetes tipo 2, incluyendo 3139 pacientes tratados con INVOKANA<sup>®</sup> 100 mg y 3506 pacientes tratados con INVOKANA<sup>®</sup> 300 mg, en nueve ensayos clínicos controlados a doble ciego de fase 3.

Se realizaron análisis de seguridad en pacientes que recibieron INVOKANA<sup>®</sup> como monoterapia

o como tratamiento adicional junto a otros agentes hipoglicemiantes. INVOKANA<sup>®</sup> se estudió como monoterapia en un estudio controlado con placebo de 26 semanas de duración, que incluyó un subestudio de tratamiento activo en pacientes con hiperglicemia más grave [ $HbA_{1c}$  ( $A_{1c}$ ) > 10 y  $\leq$  12%]. Cinco estudios controlados por placebo o control activo investigaron el uso de INVOKANA<sup>®</sup> como tratamiento adicional con otros agentes hipoglicemiantes: dos con metformina (26 y 52 semanas), dos con metformina y sulfonilurea (26 y 52 semanas), y uno con metformina y pioglitazona (26 semanas). Dos estudios controlados con placebo estudiaron el uso de INVOKANA<sup>®</sup> añadido al régimen actual de tratamiento de la diabetes, uno en pacientes de edad avanzada y otro en pacientes con insuficiencia renal moderada. Se completaron estudios cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2; se realizaron análisis de seguridad para estudiar INVOKANA<sup>®</sup> como tratamiento adicional con una sulfonilurea y con insulina.

Se realizó la evaluación primaria de la seguridad y la tolerabilidad en un análisis acumulado (n=2313) de cuatro ensayos clínicos placebo-controlado de 26 semanas (monoterapia y tratamiento complementario con metformina, metformina y sulfonilurea, y metformina y pioglitazona). Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia durante el tratamiento ( $\geq$  5%) fueron candidiasis vulvovaginal, infección del tracto urinario y poliuria o polaquiuria. Las reacciones adversas que causaron la discontinuación de  $\geq$  0,5% de todos los pacientes tratados con INVOKANA<sup>®</sup> en estos estudios fueron candidiasis vulvovaginal (0,7% de las mujeres) y balanitis o balanopostitis (0,5% de los varones). Se realizaron análisis adicionales de seguridad (incluyendo datos a largo plazo) durante todo el programa de desarrollo de canagliflozina (estudios controlados con placebo y con control activo) para evaluar los acontecimientos adversos informados con el fin de identificar las reacciones adversas.

La tabla 3 recoge las reacciones adversas notificadas en  $\geq$  2% de los pacientes tratados con INVOKANA<sup>®</sup> en los cuatro ensayos clínicos controlados por placebo de 26 semanas acumulados (n=2313).

**Tabla 3: Reacciones adversas a partir de datos acumulados de cuatro ensayos clínicos controlados con placebo de 26 semanas<sup>1</sup> notificadas en  $\geq$  2% de los pacientes tratados con INVOKANA<sup>®</sup>**

Clasificación por sistemas y órganos Reacción adversa	INVOKANA <sup>®</sup> 100 mg n=833 %	INVOKANA <sup>®</sup> 300 mg n=834 %	Placebo n=646 %
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Constipación	15 (1,8)	19 (2,3)	6 (0,9)
Náuseas	18 (2,2)	19 (2,3)	10 (1,5)
Sed <sup>2</sup>	23 (2,8)	19 (2,3)	1 (0,2)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
Poliuria o polaquiuria <sup>3</sup>	44 (5,3)	38 (4,6)	5 (0,8)
Infección del tracto urinario <sup>4</sup>	49 (5,9)	36 (4,3)	26 (4,0)
<b>Trastornos del sistema reproductor y de la mama</b>			
Balanitis o balanopostitis <sup>5</sup>	17 (4,2)	15 (3,7)	2 (0,6)
Candidiasis vulvovaginal <sup>6</sup>	44 (10,4)	49 (11,4)	10 (3,2)

**Tabla 3: Reacciones adversas a partir de datos acumulados de cuatro ensayos clínicos controlados con placebo de 26 semanas<sup>1</sup> notificadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con INVOKANA<sup>®</sup>**

	INVOKANA <sup>®</sup> 100 mg n=833	INVOKANA <sup>®</sup> 300 mg n=834	Placebo n=646
<b>Clasificación por sistemas y órganos</b>			
<b>Reacción adversa</b>	%	%	%

- <sup>1</sup> Incluye tratamiento en monoterapia y conjunto con metformina, metformina y sulfonilureas, y metformina y pioglitazona.
- <sup>2</sup> Sed incluye los términos Sed con incidencias respectivas para INVOKANA<sup>®</sup> 100 mg, INVOKANA<sup>®</sup> 300 mg, y placebo (1,3%, 1,9%, 0,2%), y también incluye los términos Boca seca y Polidipsia, con incidencias < 1% en todos los grupos de tratamiento.
- <sup>3</sup> Poliuria o polaquiuria incluye los términos Poliuria y Polaquiuria, con incidencias respectivas para INVOKANA<sup>®</sup> 100 mg, INVOKANA<sup>®</sup> 300 mg, y placebo de 0,7%, 1,4%, 0,0%; y 4,2%, 3,1%, y 0,6%, respectivamente; también incluye los términos Aumento de diuresis, Urgencia miccional y Nicturia, con incidencias < 1% en todos los grupos de tratamiento.
- <sup>4</sup> Infección del tracto urinario incluye los términos Infección del tracto urinario (ITU) con incidencias respectivas para INVOKANA<sup>®</sup> 100 mg, INVOKANA<sup>®</sup> 300 mg, y placebo (5,5%, 4,1%, 4,0%), y también incluye los términos Cistitis, Infección del riñón y Urosepsis, con incidencias < 1% en todos los grupos de tratamiento. No se observaron desequilibrios entre INVOKANA<sup>®</sup> 100 mg, INVOKANA<sup>®</sup> 300 mg y placebo, respecto a infecciones renales o urosepsis.
- <sup>5</sup> Balanitis o Balanopostitis incluye los términos Balanitis y Balanopostitis, con incidencias respectivas para INVOKANA<sup>®</sup> 100 mg, INVOKANA<sup>®</sup> 300 mg, y placebo de 2,2%, 1,7%, 0,0%; y 1,0%, 0,7%, y 0,3%, respectivamente; también incluye los términos Balanitis candidiásica e Infección genital micótica, con incidencias < 1% en todos los grupos de tratamiento.
- <sup>6</sup> Candidiasis vulvovaginal incluye los términos Candidiasis vulvovaginal (1,6%, 2,8%, 1,0%), Infección vulvovaginal micótica (5,9%, 5,3%, 1,3%), Vulvovaginitis (1,9%, 1,6%, 0,0%) e Infección vaginal (1,2%, 1,6%, 0,6%) con tales incidencias respectivas para INVOKANA<sup>®</sup> 100 mg, INVOKANA<sup>®</sup> 300 mg, y placebo, respectivamente; también incluye los términos Vulvitis e Infección genital micótica, con incidencias < 1% en todos los grupos de tratamiento.

Otras reacciones adversas en los estudios clínicos de INVOKANA<sup>®</sup> que se produjeron con una incidencia < 2% en los estudios controlados con placebo fueron las reacciones adversas relacionadas con un volumen intravascular reducido (mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión, deshidratación y síncope) (ver más abajo), erupciones cutáneas y urticaria.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Cetoacidosis diabética*

Se identificó CAD como una reacción adversa durante la vigilancia posterior a la comercialización. En una revisión de los datos del programa de desarrollo clínico para diabetes mellitus tipo 2, las tasas de incidencia de eventos adversos graves de CAD, cetoacidosis, acidosis metabólica y acidosis fueron de 0,0522 (0,07%, 4/5337), 0,0763 (0,11%, 6/5350), y 0,0238 (0,03%, 2/6909) por 100 paciente-años con 100 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, y un comparador, respectivamente. De los 10 pacientes con INVOKANA<sup>®</sup>, 6 (3 con 100 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, 3 con 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup>) fueron reportados por tener diabetes autoinmune (diabetes autoinmune latente de la adultez [LADA] o diabetes tipo 1) o dieron positivo para anticuerpos de GAD65 mientras que ningún paciente con el comparador fue diagnosticado con diabetes autoinmune y 8 de los 10 pacientes estaban recibiendo terapia de

insulina. Los valores de glucosa en la sangre en 9 pacientes con INVOKANA<sup>®</sup> alrededor de la hora de admisión abarcaron desde 19,3 mmol/l [347 mg/dl] hasta 31,7 mmol/l [571 mg/dl]. Un paciente tuvo valores de glucosa en la sangre que abarcaron desde 8,2 mmol/l [148 mg/dl] hasta 17,8 mmol/l [320 mg/dl] (ver “Advertencias y Precauciones”).

### ***Amputación de miembros inferiores***

En pacientes con diabetes tipo 2 que presentaban enfermedad cardiovascular establecida o al menos dos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, INVOKANA<sup>®</sup> estuvo asociado con un aumento de aproximadamente 2 veces en el riesgo de amputación de miembro inferior, según lo observado en el Programa CANVAS Integrado, que incluyó los estudios CANVAS y CANVAS-R, dos estudios clínicos grandes, a largo plazo, aleatorizados, controlados con placebo, en los que se evaluó a 10142 pacientes. El desequilibrio se presentó desde las primeras 26 semanas del tratamiento. Se realizó seguimiento a los pacientes en los estudios CANVAS y CANVAS-R durante un promedio de 5,7 y 2,1 años, respectivamente. Independientemente de que el tratamiento fuera con INVOKANA<sup>®</sup> o con placebo, el riesgo de amputación fue mayor en pacientes con antecedentes iniciales de una amputación previa, enfermedad vascular periférica y neuropatía. El riesgo de sufrir una amputación de miembro inferior no fue dependiente de la dosis. Los resultados de amputación para el Programa CANVAS Integrado se muestran en la Tabla 4. En los otros estudios de diabetes tipo 2 con INVOKANA<sup>®</sup>, en los cuales se reclutó a una población diabética general de 8114 pacientes, no se observó una diferencia en el riesgo de amputación de miembro inferior en comparación con el grupo de control.

**Tabla 4: Análisis Integral de las Amputaciones en los Estudios CANVAS y CANVAS-R**

	<b>Placebo N=4344</b>	<b>INVOKANA<sup>®</sup> N=5790</b>
Número total de sujetos con eventos, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Tasa de incidencia (por 100 sujetos-años)	0,34	0,63
HR (IC 95%) vs. placebo		1,97 (1,41, 2,75)
Amputación Menor, n (%) *	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Amputación Mayor, n (%) †	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

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

\* Dedo del pie y parte media del pie

† Tobillo, por debajo de la rodilla y más arriba de la rodilla

De los sujetos que presentaron un evento de amputación, un dedo del pie y la porción media del

pie fueron los sitios más frecuentes (71%) en ambos grupos de tratamiento (ver Tabla 4). Las amputaciones múltiples (que en algunos casos involucraron ambos miembros inferiores) fueron poco frecuentes y se observaron en proporciones equivalentes en ambos grupos de tratamiento. Las infecciones de miembros inferiores, úlceras asociadas con pie diabético, enfermedad arterial periférica y gangrena fueron los eventos médicos más comunes asociados con la necesidad de amputación en ambos grupos de tratamiento (ver “Advertencias y Precauciones”).

### ***Volumen intravascular reducido***

En el análisis combinado de los cuatro ensayos de 26 semanas controlados con placebo, la incidencia de todas las reacciones adversas relacionadas con el volumen intravascular reducido (por ejemplo, mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión, deshidratación y síncope) fue 1,2% para INVOKANA<sup>®</sup> 100 mg, 1,3% para INVOKANA<sup>®</sup> 300 mg y 1,1% para placebo. La incidencia del tratamiento con INVOKANA<sup>®</sup> en los dos estudios controlados con activo fue similar a la de los comparadores.

En el estudio específico cardiovascular, donde los pacientes generalmente tuvieron más edad con una prevalencia más alta de co-morbilidades, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el volumen intravascular reducido fueron del 2,8% con INVOKANA<sup>®</sup> 100 mg, 4,6% con INVOKANA<sup>®</sup> 300 mg y 1,9% con placebo.

Para evaluar los factores de riesgo de estas reacciones adversas, se realizó un análisis conjunto más amplio (n=9439) de los pacientes de ocho estudios controlados de fase 3, incluyendo las dos dosis de INVOKANA<sup>®</sup>. En este análisis conjunto, los pacientes en tratamiento con diuréticos de asa, los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe 30 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), [(CrCl 30 a < 60 ml/min)], y los pacientes ≥ 75 años de edad presentaron una mayor incidencia de estas reacciones adversas. En los pacientes en tratamiento con diuréticos de asa, las incidencias fueron de 3,2% con INVOKANA<sup>®</sup> 100 mg y 8,8% con INVOKANA<sup>®</sup> 300 mg en comparación con el 4,7% en el grupo control. En los pacientes en tratamiento con una TFGe basal < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [CrCl < 60 ml/min], las incidencias fueron del 4,8% con INVOKANA<sup>®</sup> 100 mg y del 8,1% con INVOKANA<sup>®</sup> 300 mg, en comparación con el 2,6% en el grupo control. En los pacientes ≥ 75 años de edad, las incidencias fueron de 4,9% con INVOKANA<sup>®</sup> 100 mg y de 8,7% en INVOKANA<sup>®</sup> 300 mg, en comparación con el 2,6% en el grupo control (ver “Posología y Forma de Administración”, “Advertencias y Precauciones”, y “Propiedades Farmacocinéticas – Poblaciones Especiales”).

En el estudio cardiovascular dedicado y en el amplio análisis conjunto, los abandonos debido a reacciones adversas relacionadas con un volumen intravascular reducido y reacciones adversas serias relacionadas con un volumen intravascular reducido no aumentaron con INVOKANA<sup>®</sup>.

### ***Hipoglicemia en tratamiento complementario con insulina o secretagogos de insulina***

La frecuencia de hipoglicemia fue baja (< 6%) entre los grupos de tratamiento cuando se usó como monoterapia o como una adición a agentes hipoglicemiantes no asociados con hipoglicemia. Se reportó una mayor frecuencia de hipoglicemia con el uso de INVOKANA<sup>®</sup> como complemento al tratamiento con insulina o sulfonilurea, lo cual es consistente con el aumento esperado de hipoglicemia cuando se añade un agente no relacionado con hipoglicemia a la insulina o a un secretagogo de insulina (por ejemplo, sulfonilurea). En el subestudio de 18 semanas cuando INVOKANA<sup>®</sup> fue agregado a terapia con insulina, se observó hipoglicemia en el 49,3%, 48,2% y 36,8% de los pacientes tratados con INVOKANA<sup>®</sup> 100 mg, INVOKANA<sup>®</sup>

300 mg y placebo, respectivamente, y se produjo hipoglicemia grave en el 1,8%, 2,7%, y 2,5% de los pacientes tratados con INVOKANA<sup>®</sup> 100 mg, INVOKANA<sup>®</sup> 300 mg y placebo, respectivamente. Cuando INVOKANA<sup>®</sup> fue agregado a terapia con sulfonilureas, se observó hipoglicemia en el 4,1%, 12,5%, y el 5,8% de los pacientes tratados con INVOKANA<sup>®</sup> 100 mg, INVOKANA<sup>®</sup> 300 mg, y placebo, respectivamente, (ver “Posología y Forma de Administración” y “Advertencias y Precauciones”).

### ***Micosis genitales***

Candidiasis vulvovaginal (incluyendo vulvovaginitis y micosis vulvovaginal) fue reportado en 10,4% y 11,4% de las pacientes de sexo femenino tratadas con 100 mg de INVOKANA<sup>®</sup> y 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, respectivamente, comparado a 3,2% en las pacientes de sexo femenino tratadas con placebo. La mayoría de reportes de candidiasis vulvovaginal ocurrieron durante los primeros cuatro meses de tratamiento con canagliflozina. Entre las pacientes de sexo femenino tomando INVOKANA<sup>®</sup> 2,3% experimentaron más de una infección. En general, 0,7% de todas las pacientes de sexo femenino discontinuaron INVOKANA<sup>®</sup> debido a candidiasis vulvovaginal (ver “Advertencias y Precauciones”).

Balanitis candidiásica o balanopostitis fueron reportados en 4,2% y 3,7% de pacientes de sexo masculino tratados con 100 mg de INVOKANA<sup>®</sup> y 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, respectivamente, comparado a 0,6% en pacientes de sexo masculino tratados con placebo. Entre los pacientes de sexo masculino tomando INVOKANA<sup>®</sup>, el 0,9% tuvo más de una infección. En general, 0,5% de pacientes de sexo masculino discontinuaron INVOKANA<sup>®</sup> debido a balanitis candidiásica o balanopostitis. Fimosis fue reportada en 0,3% de hombres sin circuncisión en un análisis de datos reunidos de 8 estudios controlados. En este análisis de datos reunidos, la circuncisión fue también reportada en 0,2% de pacientes de sexo masculino tratados con canagliflozina (ver “Advertencias y Precauciones”).

### ***Infecciones del tracto urinario***

Las infecciones del tracto urinario fueron más frecuentemente reportadas para 100 mg y 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup> (5,9% versus 4,3%, respectivamente) comparado a 4,0% con placebo. La mayoría de las infecciones fueron suaves a moderadas sin aumento en la ocurrencia de eventos adversos serios. Los sujetos respondieron a tratamientos estándar mientras continuaron el tratamiento con canagliflozina. La incidencia de infecciones recurrentes no aumentó con canagliflozina.

### ***Fractura ósea***

En un estudio cardiovascular de 4327 pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, las tasas de incidencia de fractura ósea fueron de 1,6, 1,6, y 1,1 por cada 100 paciente-años de exposición a canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente, teniendo lugar el desequilibrio en la incidencia de fractura dentro de las primeras 26 semanas de terapia. En otros estudios de diabetes tipo 2 con canagliflozina, se incluyó una población general con diabetes de aproximadamente 5800 pacientes, no se observó ninguna diferencia en el riesgo de fractura con respecto al control. Después de 104 semanas de tratamiento, la canagliflozina no afectó de forma adversa la densidad mineral ósea.

Basado en el análisis conjunto (n = 2313) de cuatro estudios clínicos controlados con placebo de 26 semanas de duración (monoterapia y tratamiento complementario con metformina, metformina y sulfonilurea y metformina y pioglitazona). La fractura ósea es uno de los eventos adversos poco frecuentes, la cual fue notificada un 0,7% y un 0,6% para canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, en comparación con el 0,3% para el placebo.

La ocurrencia de fracturas óseas se evaluó en un grupo de nueve ensayos clínicos con un promedio de duración de la exposición a canagliflozina de 85 semanas. Las tasas de incidencia adjudicadas a fracturas óseas fueron de 1,1; 1,4, y el 1,5 por cada 100 paciente-años de exposición en el comparador, grupos con canagliflozina 100 mg y grupos con canagliflozina 300 mg, respectivamente. Se observaron fracturas tan pronto como a las 12 semanas después de iniciar el tratamiento y tenían más probabilidades de ser de bajo trauma (por ejemplo, caída de altura menor a la altura de la persona estando de pie), y afectar las extremidades superiores.

#### La disminución en la densidad mineral ósea

La densidad mineral ósea (DMO) se midió mediante absorciometría de energía dual de rayos X en un ensayo clínico de 714 adultos mayores (edad media 64 años). A los 2 años, los pacientes asignados al azar para canagliflozina 100 mg y canagliflozina 300 mg tuvieron descensos corregidos para placebo en la DMO en la cadera total del 0,9% y 1,2%, respectivamente, y en la columna lumbar del 0,3% y 0,7%, respectivamente. Además, las disminuciones de DMO ajustada a placebo fueron 0,1% en el cuello femoral para ambas dosis de canagliflozina y el 0,4% en el antebrazo distal para los pacientes asignados al azar a canagliflozina 300 mg. El cambio ajustado a placebo en la parte distal del antebrazo para los pacientes asignados al azar a canagliflozina 100 mg fue de 0%.

#### ***Pruebas de laboratorio***

Los valores de laboratorio descritos debajo, se derivan del análisis conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo de 26 semanas, salvo que se indique lo contrario.

#### ***Aumento de la concentración sérica de potasio***

La media en cambios porcentuales desde línea base para potasio en sangre fueron 0,5% y 1,0% para 100 mg y 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, respectivamente, comparado a 0,6% para placebo. Se observaron episodios de elevación de las concentraciones séricas de potasio (> 5,4 mEq/l y el 15% por encima del valor basal) en el 4,4% de los pacientes tratados con INVOKANA<sup>®</sup> 100 mg, el 7,0% de los pacientes tratados con INVOKANA<sup>®</sup> 300 mg y el 4,8% de los pacientes tratados con placebo. En general, las elevaciones fueron leves (< 6,5 mEq/l), transitorias, y no requirieron tratamiento específico.

#### ***Aumento de la creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre (BUN)***

La media en cambios porcentuales desde línea base para creatinina, con disminuciones conmensuradas en la TFGe, fueron 2,8% y 4,0% para 100 mg y 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, respectivamente, comparado a 1,5% para placebo. La media en cambios porcentuales desde línea base para BUN fueron 17,1% y 18,0% para 100 mg y 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, respectivamente, comparado a 2,7% para placebo. Estos cambios fueron generalmente

observados dentro de las seis semanas a partir del inicio de tratamiento.

Subsecuentemente, las concentraciones de creatinina sérica tendieron gradualmente hacia los niveles basales y los niveles de BUN permanecieron estables.

La proporción de pacientes con mayores descensos de la TFGe (> 30%) respecto a la basal, producida en cualquier momento durante el de tratamiento, fue del 2,0% con INVOKANA<sup>®</sup> 100 mg y del 4,1% con 300 mg INVOKANA<sup>®</sup> en relación con el 2,1% con el placebo. Estos descensos de la TFGe fueron habitualmente transitorios y un número pequeño de pacientes presentaban este nivel de disminución al final del estudio, presentándose en el 0,7% de los pacientes con INVOKANA<sup>®</sup> 100 mg, 1,4% de los pacientes con INVOKANA<sup>®</sup> 300 mg, y 0,5% de los pacientes tratados con placebo (ver “Advertencias y Precauciones”).

Estos cambios en los valores de laboratorio mejoraron o volvieron a los valores basales tras la discontinuación del tratamiento con INVOKANA<sup>®</sup>.

### ***Cambios en Lípidos***

La media en cambios porcentuales desde línea base relativos a placebo para el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) fueron 0,11 mmol/l [4,4 mg/dl] (4,5%) y 0,21 mmol/l [8,2 mg/dl] (8,0%) con 100 mg de INVOKANA<sup>®</sup> y 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, respectivamente. Se vieron incrementos más pequeños en colesterol total de 2,5% y 4,3% relativo a placebo para 100 mg de INVOKANA<sup>®</sup> y 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, respectivamente. Incrementos en colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) fueron 5,4%, y 6,3% relativo a placebo para 100 mg de INVOKANA<sup>®</sup> y 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, respectivamente. Incrementos en no-HDL-C relativo a placebo fueron 0,05 mmol/l (1,5%) y 0,13 mmol/l (3,6%) con 100 mg y 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, respectivamente. Las relaciones de LDL-C/HDL-C no cambiaron con ninguna dosis de INVOKANA<sup>®</sup> comparado a placebo. Las concentraciones de número de partícula de ApoB y LDL-C (medidas en dos estudios) y no-HDL-C aumentaron en una extensión más pequeña comparada a los cambios en LDL-C.

### ***Aumento de la hemoglobina***

Los cambios medios (cambios porcentuales) con respecto al valor basal en las concentraciones de hemoglobina fueron de 4,7 g/l (3,5%) con INVOKANA<sup>®</sup> 100 mg, 5,1 g/l (3,8%) con INVOKANA<sup>®</sup> 300 mg, y de -1,8 g/l (-1,1%) con placebo. Se observaron pequeños incrementos acordes en el cambio de porcentaje medio desde la base en los valores de hematíes y de hematocrito. Al final del tratamiento 4,0%, 2,7% y 0,8% de los pacientes tratados con INVOKANA<sup>®</sup> 100, INVOKANA<sup>®</sup> 300 mg y placebo, respectivamente, tenían la hemoglobina sobre el límite normal.

### ***Incrementos en fosfato sérico***

Aumentos relacionados a la dosis en niveles de fosfato sérico fueron observados con INVOKANA<sup>®</sup>. En el conjunto de cuatro estudios controlados con placebo, el cambio de porcentaje medio en niveles de fosfato sérico fue 3,6% y 5,1% con 100 mg de INVOKANA<sup>®</sup> y 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, respectivamente, comparado con 1,5% con placebo. Episodios de fosfato sérico elevado (> 1,65 mmol/l y 25% arriba del basal) fueron vistos en 0,6% y 1,6% de pacientes tratados con 100 mg y 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, respectivamente, comparado a 1,3%



de pacientes tratados con placebo.

### ***Disminución de urato sérico***

Se observaron disminuciones moderadas en la media del cambio en el porcentaje desde el valor basal de la concentración de urato sérico en los grupos de INVOKANA<sup>®</sup> 100 mg y 300 mg (-10,1% y -10,6%, respectivamente) en comparación con un ligero aumento desde el valor basal en el grupo placebo (1,9%). Las disminuciones de las concentraciones de urato sérico en los grupos de INVOKANA<sup>®</sup> eran máximas o casi máximas en la semana 6 y se mantuvieron con la dosificación. Se observó un aumento transitorio en la excreción urinaria de ácido úrico, que no era persistente. En un análisis acumulado (N=9439) de los pacientes de ocho estudios controlados de fase 3, incluyendo las dos dosis de INVOKANA<sup>®</sup>, no se observó un aumento de los eventos de nefrolitiasis.

### ***Seguridad cardiovascular***

Se realizó un metaanálisis prospectivo, pre-especificado de los acontecimientos cardiovasculares adjudicados independientemente de los ensayos clínicos de fase 2 y 3 en 9632 pacientes con diabetes tipo 2, incluyendo 4327 pacientes que participan en un estudio cardiovascular en curso (pacientes con enfermedad cardiovascular o con alto riesgo de enfermedad cardiovascular). El cociente de riesgo para el criterio de valoración primario (tiempo hasta el evento en el compuesto de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular no fatal, infarto de miocardio no fatal y angina inestable que requiere hospitalización) para INVOKANA<sup>®</sup> (ambas dosis combinadas) frente a comparadores combinados de control activo y placebo fue de 0,91 (IC del 95%: 0,68-1,22). Los cocientes de riesgo para las dosis de 100 mg y 300 mg fueron similares. Por lo tanto, no se observó evidencia de un aumento en el riesgo cardiovascular con INVOKANA<sup>®</sup> 100 mg o 300 mg INVOKANA<sup>®</sup> en relación con los comparadores.

## **Reacciones adversas en poblaciones específicas**

### ***Pacientes de edad avanzada***

El perfil de seguridad en pacientes de edad avanzada fue generalmente consistente con aquel para pacientes jóvenes. Los pacientes con  $\geq 75$  años de edad tuvieron una incidencia más alta de reacciones adversas relacionadas a volumen intravascular reducido (tal como mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión) con incidencias de 4,9%, 8,7%, y 2,6% en 100 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, y el grupo de control, respectivamente. Disminuciones en la TFGe (-3,6% y -5,2%) fueron reportadas con 100 mg y 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, respectivamente, comparado al grupo de control (-3,0%) (ver “Posología y Forma de Administración” y “Advertencias y Precauciones”).

### ***Pacientes con una TFGe de 45 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [CrCl 45 a < 60 ml/min]***

En un análisis de pacientes con una TFGe basal de 45 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [CrCl 45 a < 60 ml/min], las incidencias de reacciones adversas relacionadas a volumen intravascular reducido fueron 4,6% con 100 mg de INVOKANA<sup>®</sup> y 7,1% con 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup> relativo a 3,4% con placebo (ver “Posología y Forma de Administración” y “Advertencias y Precauciones”). Los niveles de creatinina sérica aumentaron en 4,9% y 7,3% para 100 mg y 300 mg de

INVOKANA<sup>®</sup>, respectivamente, relativo a 0,2% con placebo. Los niveles de BUN aumentaron en 13,2% y 13,6% para 100 mg y 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, respectivamente, relativo a 0,7% con placebo.

La proporción de pacientes con disminuciones más grandes en la TFGe (> 30%) en cualquier momento durante el tratamiento fue 6,1%, 10,4%, y 4,3% con 100 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, y placebo, respectivamente. Al punto final del estudio, 2,3% de los pacientes tratados con 100 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, 4,3% con 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, y 3,5% con placebo tuvieron dichas disminuciones (ver “Advertencias y Precauciones”).

Las incidencias de potasio sérico elevado (> 5.4 mEq/l y 15% arriba del basal) fueron 5,2% con 100 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, 9,1% con 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, y 5,5% con placebo. Raramente se observaron elevaciones más severas en pacientes con insuficiencia renal moderada quienes tuvieron concentraciones elevadas de potasio previas y/o quienes tuvieron medicamentos múltiples que reducen la excreción de potasio, tales como diuréticos ahorradores de potasio e inhibidores de la enzima que convierte la angiotensina (ACE). En general, las elevaciones fueron transitorias y no requirieron tratamiento específico.

Los niveles séricos de fosfato aumentaron en 3,3% y 4,2% para 100 mg y 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, respectivamente, comparado a 1,1% para placebo. Las incidencias de fosfato sérico elevado (> 1,65 mmol/l y 25% arriba del basal) fueron 1,4% con 100 mg de INVOKANA<sup>®</sup>, 1,3% con 300 mg de INVOKANA<sup>®</sup> y 0,4% con placebo. En general, las elevaciones fueron transitorias y no requirieron tratamiento específico.

### ***Datos posteriores a la comercialización***

Además de las reacciones adversas identificadas de los estudios clínicos, las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización. Debido a que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fidedigna su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. En la tabla, se proporcionan las frecuencias de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente	≥ 1/10 (≥ 10%)
Frecuente	≥ 1/100 y < 1/10 (≥ 1% y < 10%)
Poco frecuente	≥ 1/1000 y < 1/100 (≥ 0,1% y < 1%)
Rara	≥ 1/10000 y < 1/1000 (≥ 0,01% y < 0,1%)
Muy rara	< 1/10000, incluyendo reportes aislados (< 0,01%)
No conocida	No pueden estimarse a partir de los datos disponibles.

**Tabla 5: Reacciones Adversas Identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con INVOKANA<sup>®</sup>**

Clasificación por sistemas y órganos Reacción Adversa	Categoría de frecuencia estimada a partir de las tasas de reportes espontáneos*	Categoría de frecuencia estimada a partir de estudios clínicos
<b>Trastornos de metabolismo y nutrición</b>		
Cetoacidosis diabética	Muy rara	Rara
<b>Trastornos del sistema inmune</b>		
Reacción anafiláctica	Muy rara	Rara

<b>Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos</b>		
Angioedema	Muy rara	Rara
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Pielonefritis	Muy rara	Rara
Insuficiencia renal (relacionada con reducción de volumen)	Muy rara	Poco frecuente
Urosepsis	Muy rara	Rara

\*Las tasas de informes espontáneos posteriores a la comercialización se basaron en la exposición estimada de personas-año de tratamiento.

## **Sobredosis**

### ***Signos y síntomas***

Las dosis únicas de hasta 1600 mg de INVOKANA® en sujetos sanos y de INVOKANA® 300 mg dos veces al día durante 12 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 fueron generalmente bien toleradas.

### ***Tratamiento***

En caso de una sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, utilizar monitoreo clínico e instaurar un tratamiento de apoyo, según el estado clínico del paciente. La eliminación de la canagliflozina durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas es despreciable. Se considera que canagliflozina no es dializable por diálisis peritoneal.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos empleados para la diabetes. Otros fármacos hipoglicemiantes, excluyendo la insulina, código ATC: A10BX11.

### ***Mecanismo de acción***

El co-transportador de sodio-glucosa 2 (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. Se ha demostrado que los pacientes con diabetes presentan una elevada reabsorción renal de glucosa que puede contribuir a la persistencia de concentraciones elevadas de glucosa. Canagliflozina es un inhibidor de SGLT2 activo por vía oral. Canagliflozina, mediante la inhibición de SGLT2, reduce la reabsorción de la glucosa filtrada y reduce el umbral renal de la glucosa (RT<sub>G</sub>), y por lo tanto aumenta la excreción urinaria de glucosa (EUG), disminuyendo las concentraciones plasmáticas elevadas de glucosa por este mecanismo independiente de la insulina en pacientes con diabetes tipo 2. El aumento de la EUG mediante la inhibición de SGLT2 también se traduce en una diuresis osmótica, con un efecto diurético que conduce a una reducción de la presión arterial sistólica; el incremento de la EUG da lugar a una pérdida de calorías y por lo tanto una reducción en el peso corporal, como se ha demostrado en estudios de pacientes con diabetes tipo 2.

La acción de la canagliflozina para aumentar la EUG disminuyendo directamente la glucosa

plasmática, es independiente de la insulina. En estudios clínicos con INVOKANA<sup>®</sup> se observaron mejoras en la evaluación del modelo de homeostasis para la función de las células beta (células beta HOMA) y en la respuesta de la secreción de insulina por las células beta ante una estimulación con una comida variada.

En estudios de fase 3, administración antes de los alimentos de canagliflozina 300 mg proporcionó una mayor reducción de la excursión de glucosa postprandial que la observada con la dosis de 100 mg. Este efecto con la dosis de 300 mg de canagliflozina puede, en parte, deberse a la inhibición local de SGLT1 intestinal (un importante co-transportador de glucosa intestinal) relacionado con altas concentraciones transitorias de canagliflozina en la luz intestinal antes de la absorción del fármaco (canagliflozina es un inhibidor de SGLT1 de baja potencia). Los estudios han demostrado que no hay mala absorción de la glucosa con el uso de canagliflozina.

### ***Efectos farmacodinámicos***

Tras dosis orales únicas y múltiples de canagliflozina en los pacientes con diabetes tipo 2, se observaron disminuciones dosis-dependientes de la RT<sub>G</sub> e incrementos en la EUG. A partir de un valor inicial de RT<sub>G</sub> de aproximadamente 13 mmol/l, en los estudios en fase 1, se observó una supresión máxima de la RT<sub>G</sub> media de 24 horas con la dosis de 300 mg al día a aproximadamente 4 a 5 mmol/l en los pacientes con diabetes tipo 2 lo que sugiere un riesgo bajo de hipoglicemia inducida por el tratamiento. Las reducciones de la RT<sub>G</sub> llevaron a un aumento de EUG en sujetos con diabetes tipo 2 tratados ya sea con 100 mg o 300 mg de canagliflozina en el rango de 77 a 119 g/día a través de los estudios fase 1; la EUG observada se traduce en una pérdida de 308 a 476 kcal/día. Las reducciones en RT<sub>G</sub> y aumentos en EUG fueron sostenidos sobre un periodo de dosificación de 26-semanas en pacientes con diabetes tipo 2. Aumentos moderados (generalmente < 400-500 ml) en el volumen diario de orina fueron vistos atenuados durante varios días de dosificación. La excreción de ácido úrico urinario fue transitoriamente incrementada por canagliflozina (incremento de 19% comparado a línea base en el día 1 y después atenuándose al 6% en el día 2 y 1% en el día 13). Esto fue acompañado por una reducción sostenida en la concentración de ácido úrico sérico de aproximadamente 20%.

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

### ***Electrofisiología cardíaca***

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con comparador activo, cruzado de 4 vías, se administró a 60 sujetos sanos una dosis oral única de canagliflozina 300 mg, canagliflozina 1200 mg (4 veces la dosis recomendada máxima), moxifloxacino y placebo. No se observaron cambios significativos en el intervalo QTc con la dosis recomendada de 300 mg ni con la dosis de 1200 mg. Con la dosis de 1200 mg, las concentraciones plasmáticas máximas de canagliflozina fueron aproximadamente 1,4 veces las concentraciones máximas en estado estacionario tras la dosis de 300 mg una vez al día.

### **Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética de canagliflozina es esencialmente similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Tras la administración de una dosis oral única de 100 mg y 300 mg en

sujetos sanos, canagliflozina se absorbe rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas (mediana de  $T_{max}$ ) de 1 a 2 horas después de la dosis. La  $C_{max}$  y AUC de canagliflozina aumentó de una forma proporcional a la dosis desde 50 mg a 300 mg. La vida media terminal aparente ( $t_{1/2}$ ) (expresada como media  $\pm$  desviación estándar) fue de  $10,6 \pm 2,13$  horas y  $13,1 \pm 3,28$  horas para las dosis de 100 y 300 mg, respectivamente. El estado estacionario se alcanzó después de 4 a 5 días de una dosis al día con canagliflozina 100 mg a 300 mg. Canagliflozina no muestra farmacocinética dependientes del tiempo y se acumula en el plasma hasta 36% tras 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 rica en grasas con canagliflozina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de canagliflozina, por lo tanto, INVOKANA<sup>®</sup> puede o no tomarse junto a las comidas. Sin embargo, en base al potencial de reducir las excursiones postprandiales de glucosa plasmática debido al retraso de la absorción intestinal de glucosa, se recomienda tomar INVOKANA<sup>®</sup> preferiblemente antes de la primera comida del día (ver “Posología y Forma de Administración”).

### ***Distribución***

La media del volumen de distribución en estado estacionario de canagliflozina tras una única infusión intravenosa en sujetos sanos fue de 83,5 L, lo que sugiere una extensa distribución tisular. Canagliflozina presenta una elevada unión a las proteínas plasmáticas (99%), principalmente a la albúmina. La unión a proteínas es independiente de las concentraciones plasmáticas de canagliflozina. La unión a proteínas plasmáticas no se alteró significativamente en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### ***Metabolismo***

La principal vía de metabolismo de eliminación de la canagliflozina es la *O*-glucuronidación, siendo glucuronizado principalmente por UGT1A9 y UGT2B4 a dos metabolitos *O*-glucurónido inactivos. Aumentos en AUC de canagliflozina (26% y 18%) fueron observados en sujetos portando el alelo UGT1A9\*3 y el alelo UGT2B4\*2, respectivamente. No se espera que estos incrementos en la exposición a canagliflozina sean clínicamente relevantes. En los seres humanos, el metabolismo (oxidativo) por CYP3A4 de canagliflozina es mínimo (aproximadamente 7%).

### ***Eliminación***

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

En orina se excretó aproximadamente el 33% de la dosis radiactiva administrada, principalmente como metabolitos *O*-glucurónido (30,5%). Menos del 1% de la dosis se excretó por orina como canagliflozina sin cambios. El aclaramiento renal de las dosis de 100 mg y 300 mg osciló entre 1,30 y 1,55 ml/min.

Canagliflozina es un fármaco de aclaramiento bajo, con un aclaramiento sistémico medio de

aproximadamente 192 ml/min en los sujetos sanos tras la administración intravenosa.

### ***Poblaciones especiales***

#### ***Insuficiencia renal***

Un estudio abierto de dosis única evaluó la farmacocinética de canagliflozina 200 mg en sujetos con diversos grados de insuficiencia renal [clasificada utilizando la fórmula de TFGe Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD)] en comparación con sujetos sanos. El estudio incluyó 3 sujetos con función renal normal (TFGe  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 10 sujetos con insuficiencia renal leve (TFGe 60 a < 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), 9 sujetos con insuficiencia renal moderada (TFGe 30 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), y 10 sujetos con insuficiencia renal grave (TFGe 15 a < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y 8 sujetos con enfermedad renal terminal (IRT) en hemodiálisis.

La C<sub>max</sub> de canagliflozina aumentó moderadamente en 13%, 29%, y 29% en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada, y severa, respectivamente, pero no en sujetos en hemodiálisis. En comparación con los sujetos sanos, la AUC plasmática de canagliflozina aumentó en aproximadamente un 17%, 63%, y 50% en los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, pero fue similar en pacientes con IRT y en los sujetos sanos. (ver “Posología y Forma de Administración”, “Advertencias y Precauciones” y “Reacciones Adversas”).

La eliminación mediante hemodiálisis de canagliflozina es despreciable.

#### ***Insuficiencia hepática***

En comparación con sujetos con función hepática normal, las tasas de medias geométricas tras la administración de una dosis única de 300 mg de canagliflozina, la C<sub>max</sub> y AUC<sub>∞</sub> de canagliflozina fueron 107% y 110%, respectivamente, en sujetos con clase A de Child-Pugh (insuficiencia hepática leve), y 96% y 111% respectivamente, en sujetos con clase B de Child-Pugh (insuficiencia hepática moderada).

Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática clase C de Child-Pugh (grave) y, por lo tanto, no se recomienda el uso de INVOKANA<sup>®</sup> en esta población de pacientes.

#### ***Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años de edad)***

No se observó un efecto clínicamente significativo de la edad sobre la farmacocinética de canagliflozina en base a un análisis farmacocinético de población (ver “Posología y Forma de Administración”, “Advertencias y Precauciones” y “Reacciones Adversas”).

#### ***Población pediátrica (< 18 años de edad)***

No se han realizado estudios para determinar la farmacocinética de canagliflozina en pacientes pediátricos.

#### ***Otras poblaciones***

No se precisa ajuste de dosis por razones de género, raza o etnia, o índice de masa corporal. Estas características no ejercieron ningún efecto clínicamente significativo sobre la

farmacocinética de canagliflozina en base a un análisis farmacocinético de población.

## **INFORMACIÓN NO CLÍNICA**

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Un estudio en ratas juveniles administradas con canagliflozina a partir del Día 21 post-natal al Día 90 no mostró un aumento en la sensibilidad comparado a los efectos observados en ratas adulto.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

### **Lista de excipientes**

El núcleo del comprimido de canagliflozina contiene croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, lactosa anhidra, estearato de magnesio y celulosa microcristalina. La película de recubrimiento contiene óxido de hierro amarillo (sólo en el comprimido de 100 mg), Macrogol (polietilenglicol), alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio.

### **Incompatibilidades**

No procede.

### **Período de validez**

Observe la fecha de vencimiento en el embalaje exterior.

### **Precauciones especiales de conservación**

No conservar a más de 30°C.

Mantener fuera de la vista y alcance de los niños.

### **Instrucciones de uso y manipulación**

No hay requisitos especiales.

## **OTRA INFORMACIÓN REQUERIDA**

Con licencia de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

### **FABRICADO POR**

Ver el embalaje exterior.

**Centro de Atención al Cliente Chile al [infojanssen@janch.jnj.com](mailto:infojanssen@janch.jnj.com)**

**Por teléfono:**

Chile: 800-835-161

**Revisión del texto:** Basado en CCDS Agosto, 2017.