

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar INVOKAMET o INVOKAMET XR con seguridad y eficacia. Consulte la información completa de prescripción de INVOKAMET o INVOKAMET XR.

INVOKAMET® comprimidos (de canagliflozin metforminy metformin hydrochloride) para uso oral

INVOKAMET® XR comprimidos de liberación prolongada (de canagliflozin metforminy metformin hydrochloride), para uso oral
Aprobación inicial de los EE. UU.: 2014

ADVERTENCIA: ACIDOSIS LÁCTICA

Consulte la información completa de prescripción para ver las advertencias enmarcadas completas.

- Los casos poscomercialización de acidosis láctica asociada con metformin causaron muerte, hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes. Los síntomas incluyeron malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia y dolor abdominal. Las anormalidades de análisis de laboratorio incluyeron niveles elevados de lactato en sangre, acidosis determinada por brecha aniónica, un aumento de la relación lactato/piruvato y niveles plasmáticos de metformin generalmente de >5 mcg/ml. (5.1)
- Entre los factores de riesgo se incluyen la insuficiencia renal, la administración concomitante de ciertos medicamentos, la edad >65 años, estudios radiológicos con contraste, cirugías y otros procedimientos, estados hipóxicos, el consumo excesivo de alcohol y la insuficiencia hepática. Los pasos para manejar y reducir el riesgo de padecer acidosis láctica asociada con metformin en estos grupos de alto riesgo se proporcionan en la información completa de prescripción. (5.1)
- Si sospecha que el paciente presenta acidosis láctica, suspenda el tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR y establezca medidas generales de apoyo en un hospital. Se recomienda realizar hemodiálisis a la brevedad. (5.1)

-----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----

Indicaciones y uso (1)	12/2024
Posología y forma de administración (2.2, 2.3, 2.4)	12/2024
Posología y forma de administración: (2.6)	08/2024
Advertencias y precauciones (5.3)	01/2024

-----INDICACIONES Y USO-----

INVOKAMET e INVOKAMET XR son una combinación de canagliflozin, un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), y clorhidrato de metformin (HCl), una biguanida, indicada como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos y pacientes pediátricos a partir de 10 años con diabetes mellitus tipo 2 (1).

Canagliflozin

Canagliflozin, cuando se utiliza como componente de INVOKAMET o INVOKAMET XR, está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 para reducir el riesgo de:

- eventos cardiovasculares adversos graves en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida (1);
- nefropatía terminal, duplicación de la creatinina sérica, muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética con albuminuria (1).

Limitaciones de uso:

No se recomienda para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus 1 (1).

-----POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN-----

- Evaluar la función renal antes de iniciar y según se indique clínicamente. Evaluar el estado de volumen y corregir el agotamiento de volumen antes de iniciar (2.1).
- Individualizar la dosis inicial según el régimen actual y la función renal del paciente. Véase la Tabla 1 en la información completa de prescripción para las dosis iniciales recomendadas basadas en el régimen actual (2.2, 2.3).

- La dosis diaria total máxima recomendada es de 300 mg de canagliflozin y 2,000 mg de metformin HCl (2.2).
- No se recomienda iniciar el tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR en pacientes con un eGFR inferior a 45 ml/minuto/1.73 m², debido al componente metformin HCl. (2.3)
- INVOKAMET: tomar un comprimido por vía oral dos veces al día con las comidas (2.2).
- INVOKAMET XR: tomar dos comprimidos orales, una vez al día con el desayuno. Tráguelo entero. Nunca triture, corte ni mastique. (2.2)
- Aumente gradualmente la dosis de metformin HCl en INVOKAMET o INVOKAMET XR para reducir el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales con metformin HCl (2.2).
- Es posible que se requieran ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal (2.3).
- Consulte la información completa de prescripción para ver las modificaciones de dosis de INVOKAMET e INVOKAMET XR debido a interacciones farmacológicas. (2.4)
- Es posible que deba suspender el tratamiento antes o al momento de someterse a procedimientos de diagnóstico por imágenes con contraste yodado. (2.5)
- Suspenda INVOKAMET o INVOKAMET XR al menos 3 días, si es posible, antes de una cirugía o procedimientos asociados a un ayuno prolongado. (2.6)

-----FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES-----

INVOKAMET comprimidos:

- canagliflozin 50 mg y metformin HCl 500 mg (3)
- canagliflozin 50 mg y metformin HCl 1,000 mg (3)
- canagliflozin 150 mg y metformin HCl 500 mg (3)
- canagliflozin 150 mg y metformin HCl 1,000 mg (3)

INVOKAMET XR comprimidos de liberación prolongada:

- canagliflozin 50 mg y metformin HCl 500 mg (3)
- canagliflozin 50 mg y metformin HCl 1,000 mg (3)
- canagliflozin 150 mg y metformin HCl 500 mg (3)
- canagliflozin 150 mg y metformin HCl 1,000 mg (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

- Insuficiencia renal grave (eGFR inferior a 30 ml/min/1.73 m²) (4)
- Acidosis metabólica, incluida cetoacidosis diabética (4)
- Reacción de hipersensibilidad grave a canagliflozin o metformin HCl (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- **Cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y otras cetoacidosis:** considere el control de cetonas en pacientes con riesgo de cetoacidosis, según se indique. Evalúe la cetoacidosis independientemente de los niveles de glucosa en la sangre que se presenten y suspenda INVOKAMET o INVOKAMET XR si se sospecha cetoacidosis. Supervise a los pacientes para la resolución de la cetoacidosis antes de reiniciar el tratamiento (5.2).
- **Amputación de extremidad inferior:** controle a los pacientes para detectar infecciones o úlceras en las extremidades inferiores y suspenda el tratamiento si esto ocurre (5.3).
- **Reducción del volumen:** puede causar lesión renal aguda. Antes de iniciar el tratamiento, evalúe y corrija el estado del volumen en pacientes con insuficiencia renal, pacientes de edad avanzada o pacientes en tratamiento con diuréticos del asa. Controle los signos y síntomas durante la terapia (5.4).
- **Urosepsis y pielonefritis:** evalúe a los pacientes en búsqueda de signos y síntomas de infecciones urinarias, y comience el tratamiento de inmediato, si está indicado (5.5).
- **Hipoglucemia con el uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina:** considere una dosis más baja de insulina o el secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación. (5.6).
- **Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier):** han ocurrido casos graves, potencialmente mortales tanto en hombres como en mujeres. Evalúe a los pacientes que presentan dolor o sensibilidad, eritema, o inflamación en el área genital o perineal, junto con fiebre o malestar. Si sospecha que el paciente tiene esta afección, comience el tratamiento apropiado de inmediato (5.7).
- **Infecciones micóticas genitales:** monitorear y tratar si está indicado. (5.8).
- **Reacciones de hipersensibilidad:** interrumpir y supervisar hasta que los signos y síntomas se resuelvan. (5.9).

- Fractura ósea: tener en cuenta los factores que contribuyen al riesgo de fractura antes de iniciar el tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR (5.10).
- Deficiencia de vitamina B₁₂: metformin HCl puede reducir los niveles de vitamina B₁₂. Medir los parámetros hematológicos anualmente y la vitamina B₁₂ a intervalos de 2 a 3 años y manejar cualquier anomalía. (5.11).

-----REACCIONES ADVERSAS-----

- Reacciones adversas más frecuentes asociadas con canagliflozin (incidencia del 5 % o superior): infecciones micóticas genitales femeninas, infección urinaria y aumento de la micción (6.1).
- La mayoría de las reacciones adversas más comunes asociadas con metformin HCl (incidencia del 5 % o mayor) son diarrea, náuseas, vómitos, flatulencia, astenia, indigestión, malestar abdominal y dolor de cabeza. (6.1).

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Janssen Pharmaceuticals, Inc. al 1-800-526-7736 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

-----INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS-----

- Inhibidores de la anhidrasa carbónica: puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considere realizar un monitoreo más frecuente. (7)

- Medicamentos que reducen la depuración de la metformin: puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considere los beneficios y riesgos del uso concomitante. (7)
- Consulte la información completa de prescripción para conocer más interacciones farmacológicas e información sobre la interferencia de INVOKAMET e INVOKAMET XR con los análisis de laboratorio. (7)

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

- Embarazo: informe a las pacientes acerca del posible riesgo para el feto, en particular durante el segundo y tercer trimestre (8.1).
- Lactancia: no se recomienda usarlo si está amamantando (8.2).
- Hombres y mujeres con capacidad reproductiva: informe a las mujeres premenopáusicas acerca de la posibilidad de un embarazo no deseado (8.3).
- Geriatría: mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con la reducción del volumen intravascular. Evalúe la función renal con mayor frecuencia. (8.5)
- Insuficiencia renal: mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con la hipotensión y la función renal (8.6).
- Insuficiencia hepática: evite el uso en pacientes con insuficiencia hepática (8.7).

Consulte la sección 17 para ver la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 12/2024

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: ACIDOSIS LÁCTICA

- 1 INDICACIONES Y USO
- 2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
 - 2.1 Antes del inicio de INVOKAMET o INVOKAMET XR
 - 2.2 Posología y forma de administración recomendada
 - 2.3 Dosis recomendada en adultos y pacientes pediátricos a partir de 10 años de edad con insuficiencia renal
 - 2.4 Uso concomitante con inductores de la enzima UDP-glucuroniltransferasa (UGT)
 - 2.5 Suspensión por procedimientos de diagnóstico por imágenes con materiales de contraste yodados
 - 2.6 Interrupción temporal para cirugía
- 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
- 4 CONTRAINDICACIONES
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
 - 5.1 Acidosis láctica
 - 5.2 Cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y otras cetoacidosis
 - 5.3 Amputación de extremidad inferior
 - 5.4 Reducción del volumen
 - 5.5 Urosepsis y pielonefritis
 - 5.6 Hipoglucemia con el uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina
 - 5.7 Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)
 - 5.8 Infecciones micóticas genitales
 - 5.9 Reacciones de hipersensibilidad
 - 5.10 Fractura ósea
 - 5.11 Niveles de vitamina B₁₂
- 6 REACCIONES ADVERSAS
 - 6.1 Experiencia en estudios clínicos
 - 6.2 Experiencia en poscomercialización

- 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
 - 8.1 Embarazo
 - 8.2 Lactancia
 - 8.3 Hombres y mujeres con capacidad reproductiva
 - 8.4 Uso pediátrico
 - 8.5 Uso geriátrico
 - 8.6 Insuficiencia renal
 - 8.7 Insuficiencia hepática
- 10 SOBREDOSIS
- 11 DESCRIPCIÓN
- 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
 - 12.1 Mecanismo de acción
 - 12.2 Farmacodinámica
 - 12.3 Farmacocinética
- 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
 - 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad
- 14 ESTUDIOS CLÍNICOS
 - 14.1 Ensayos de control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2
 - 14.2 Ensayo de control glucémico en pacientes pediátricos mayores de 10 años con diabetes mellitus tipo 2.
 - 14.3 Resultados cardiovasculares de canagliflozin en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica
 - 14.4 Resultados renales y cardiovasculares de canagliflozin en adultos con nefropatía diabética y albuminuria
- 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
- 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: ACIDOSIS LÁCTICA

- Los casos poscomercialización de acidosis láctica asociada con metformin causaron muerte, hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes. El inicio de la acidosis láctica asociada con metformin es a menudo sutil, acompañado únicamente de síntomas no específicos como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia y dolor abdominal. La acidosis láctica asociada con metformin se caracterizó por niveles elevados de lactato en la sangre (>5 mmol/litro), acidosis determinada por brecha aniónica (sin evidencia de cetonuria y cetonemia), un aumento de la relación lactato/piruvato y niveles plasmáticos de metformin generalmente de >5 mcg/ml [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Entre los factores de riesgo de la acidosis láctica asociada con metformin se incluyen la insuficiencia renal, el uso concomitante de ciertos medicamentos (p. ej., inhibidores de anhidrasa carbónica como topiramato), la edad superior a los 65 años, los estudios radiológicos con contraste, cirugías y otros procedimientos, estados hipóxicos (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva aguda), el consumo excesivo de alcohol y la insuficiencia hepática [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Los pasos para manejar y reducir el riesgo de acidosis láctica asociada con metformin en estos grupos de alto riesgo se proporcionan en la información completa de prescripción [*consulte Posología y forma de administración (2.2, 2.3), Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1), Interacciones farmacológicas (7) y Uso en poblaciones específicas (8.6, 8.7)*].
- Si sospecha que el paciente presenta acidosis láctica asociada a la metformin, suspenda el tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR de inmediato y establezca medidas generales de apoyo en un hospital. Se recomienda realizar hemodiálisis a la brevedad [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

1 INDICACIONES Y USO

INVOKAMET

INVOKAMET es una combinación de canagliflozin y metformin HCl de liberación inmediata indicada como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos y pacientes pediátricos a partir de 10 años con diabetes mellitus tipo 2.

INVOKAMET XR

INVOKAMET XR es una combinación de canagliflozin y metformin HCl de liberación prolongada indicada como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos y pacientes pediátricos a partir de 10 años con diabetes mellitus tipo 2.

Canagliflozin

Canagliflozin, cuando se utiliza como componente de INVOKAMET o INVOKAMET XR está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 para reducir el riesgo de:

- eventos cardiovasculares adversos graves (muerte cardiovascular, infarto del 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 nefropatía terminal (ERT), 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 superior a 300 mg/día.

Limitaciones de uso

No se recomienda INVOKAMET o INVOKAMET XR para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Antes del inicio de INVOKAMET o INVOKAMET XR

Evaluar la función renal antes de iniciar INVOKAMET o INVOKAMET XR y según esté clínicamente indicado [*consulte Posología y forma de administración (2.3), Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.1, 5.4)*].

En pacientes con reducción de volumen, corrija esta afección antes de iniciar INVOKAMET o INVOKAMET XR [*consulte Advertencias y precauciones (5.4), Uso en poblaciones específicas (8.5, 8.6)*].

2.2 Posología y forma de administración recomendada

INVOKAMET e INVOKAMET XR

- INVOKAMET e INVOKAMET XR contienen canagliflozin y metformin HCl. Para conocer las concentraciones disponibles de los componentes de canagliflozin y metformin HCl en INVOKAMET e INVOKAMET XR, consulte *Formas farmacéuticas y concentraciones (3)*.
- Individualice la dosis inicial de INVOKAMET o INVOKAMET XR en función del régimen actual del paciente, tal como se presenta en la Tabla 1 y en función de la función renal, tal como se presenta en la Tabla 2 [*ver Posología y forma de administración (2.3)*].

INVOKAMET

Tome un comprimido de INVOKAMET por vía oral dos veces al día con las comidas.

INVOKAMET XR

Tome dos comprimidos de INVOKAMET XR por vía oral, una vez al día con el desayuno. Trague cada comprimido entero y nunca triture, corte ni mastique.

La Tabla 1 presenta la dosis inicial recomendada de INVOKAMET e INVOKAMET XR según el régimen actual del paciente.

Tabla 1: Dosis inicial recomendada según el régimen actual

Régimen actual	INVOKAMET Dosis recomendada	INVOKAMET XR Recommended Dosage
Pacientes que no reciben tratamiento con canagliflozin o metformin HCl	La dosis diaria total es canagliflozin 100 mg y metformin HCl 1,000 mg	
Metformin HCl*	La dosis diaria total es canagliflozin 100 mg y la dosis diaria total apropiada más cercana de metformin HCl	
Canagliflozin	La misma dosis diaria total de canagliflozin y la dosis diaria total de metformin HCl 1,000 mg	
Canagliflozin y metformin HCl*	La misma dosis diaria total de canagliflozin y la dosis diaria total apropiada más cercana de metformin HCl	

* Para pacientes que toman una dosis nocturna de comprimidos de liberación prolongada de metformin HCl, deben omitir la última dosis antes de comenzar con INVOKAMET o INVOKAMET XR a la mañana siguiente.

Dosis recomendada para el control glucémico adicional en adultos y pacientes pediátricos a partir de 10 años de edad

INVOKAMET

La dosis de canagliflozin en INVOKAMET puede aumentarse hasta la dosis diaria total máxima de 300 mg (150 mg por vía oral dos veces al día) en pacientes que toleren una dosis de 100 mg (50 mg dos veces al día) de canagliflozin.

La dosis de metformin HCl en INVOKAMET puede aumentarse hasta la dosis diaria total máxima de 2,000 mg (1,000 mg por vía oral dos veces al día), con escalada gradual para reducir el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales con metformin HCl [ver *Reacciones adversas* (6.1)].

INVOKAMET XR

La dosis de canagliflozin en INVOKAMET XR puede aumentarse hasta la dosis diaria total máxima de 300 mg por vía oral una vez al día en pacientes que toleren una dosis de 100 mg una vez al día de canagliflozin.

La dosis de metformin HCl en INVOKAMET XR puede aumentarse hasta la dosis diaria total máxima de 2,000 mg una vez al día, con escalada gradual para reducir el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales con metformin HCl [ver *Reacciones adversas* (6.1)].

2.3 Dosis recomendada en adultos y pacientes pediátricos a partir de 10 años de edad con insuficiencia renal

- No se recomienda iniciar el tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR en pacientes adultos o pediátricos a partir de 10 años de edad con eGFR inferior a 45 ml/minuto/1.73 m², debido al componente metformin HCl.
- La tabla 2 tiene recomendaciones de posología para pacientes adultos y pediátricos a partir de 10 años de edad con insuficiencia renal, basadas en eGFR [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.6), *Estudios clínicos* (14.4)].

Tabla 2: Dosis recomendada en adultos y pacientes pediátricos a partir de 10 años de edad con insuficiencia renal

Tasa de filtración glomerular estimada [eGFR (ml/min/1.73 m ²)]	Dosis recomendada de INVOKAMET o INVOKAMET XR*.
eGFR de 45 a menos de 60	La dosis diaria total máxima de canagliflozin es de 100 mg.
eGFR de 30 a menos de 45	Evaluar el beneficio-riesgo de continuar con INVOKAMET o INVOKAMET XR. La dosis diaria total máxima de canagliflozin es de 100 mg.
eGFR inferior a 30	Contraindicado. Si la eGFR cae por debajo de 30 durante el tratamiento, suspenda INVOKAMET o INVOKAMET XR [consulte <i>Contraindicaciones</i> (4)].

* Para la frecuencia posológica de INVOKAMET e INVOKAMET XR, véase *Posología y forma de administración* (2.2).

2.4 Uso concomitante con inductores de la enzima UDP-glucuroniltransferasa (UGT)

Cuando se coadministre INVOKAMET o INVOKAMET XR con un inductor de UGT (p. ej., rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir), aumente la dosis diaria total de canagliflozin según la función renal [consulte *Interacciones farmacológicas* (7)]:

- En pacientes con eGFR de 60 ml/min/1.73 m² o más, aumente la dosis diaria total de canagliflozin a 200 mg en los pacientes que toleran actualmente una dosis diaria total de canagliflozin de 100 mg. La dosis diaria total máxima de canagliflozin es de 300 mg.
- En pacientes con eGFR inferior a 60 ml/min/1.73 m², aumente la dosis diaria total de canagliflozin a un máximo de 200 mg en los pacientes que toleran actualmente una dosis diaria total de canagliflozin de 100 mg.

2.5 Suspensión por procedimientos de diagnóstico por imágenes con materiales de contraste yodados

Suspenda el tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR antes o al momento de realizar un procedimiento de diagnóstico por imágenes con material de contraste yodado en pacientes con un eGFR de menos de 60 ml/min/1.73 m²; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca o en pacientes a los que se les administrará un material de contraste yodado por vía intraarterial. Vuelva a evaluar el eGFR 48 horas luego del procedimiento de diagnóstico por imágenes; vuelva a iniciar el tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR si la función renal está estable [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

2.6 Interrupción temporal para cirugía

Suspenda INVOKAMET o INVOKAMET XR al menos 3 días, si es posible, antes de una cirugía o procedimientos asociados a un ayuno prolongado. Reanude INVOKAMET o INVOKAMET XR cuando el paciente esté clínicamente estable y haya reanudado la ingesta oral [*consulte Advertencias y precauciones (5.2) y Farmacología clínica (12.2)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Los comprimidos de INVOKAMET (canagliflozin y metformin HCl) están disponibles de la siguiente manera:

Concentración de canagliflozin	Concentración de metformin HCl	Color/Forma	Identificadores del comprimido*
50 mg	500 mg	blanco/en forma de cápsula	CM 155
50 mg	1,000 mg	beige/en forma de cápsula	CM 551
150 mg	500 mg	amarillo/en forma de cápsula	CM 215
150 mg	1,000 mg	púrpura/en forma de cápsula	CM 611

* Aparece un relieve en ambos lados del comprimido.

Los comprimidos de liberación prolongada de INVOKAMET XR (canagliflozin y metformin HCl) están disponibles de la siguiente manera:

Concentración de canagliflozin	Concentración de metformin HCl	Color/Forma	Identificadores del comprimido*
50 mg	500 mg	casi blanco a naranja claro/oblongo, biconvexo	CM1
50 mg	1,000 mg	rosa/oblongo, biconvexo	CM3
150 mg	500 mg	naranja/oblongo, biconvexo	CM2
150 mg	1,000 mg	marrón rojizo/oblongo, biconvexo	CM4

* Aparece un relieve solo en un lado del comprimido.

4 CONTRAINDICACIONES

INVOKAMET o INVOKAMET XR está contraindicado en pacientes con:

- Insuficiencia renal grave (eGFR inferior a 30 ml/min/1.73 m²) [*consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (8.6)*].
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Reacción de hipersensibilidad grave a canagliflozin o metformin HCl, como anafilaxia o angioedema [*consulte Advertencias y precauciones (5.9) y Reacciones adversas (6)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Acidosis láctica

Ha habido casos poscomercialización de acidosis láctica asociada con metformin, incluidos casos que llevaron a la muerte. Estos casos tuvieron un inicio sutil y estuvieron acompañados de síntomas no específicos como malestar general, mialgias, dolor abdominal, dificultad respiratoria o aumento de la somnolencia; sin embargo, los casos de acidosis grave presentaron hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes. La acidosis láctica asociada con metformin se caracterizó por concentraciones elevadas de lactato en sangre (>5 mmol/litro), acidosis determinada por brecha aniónica (sin evidencia de cetonuria y cetonemia) y un aumento de la relación lactato/piruvato; los niveles plasmáticos de metformin fueron generalmente de >5 mcg/ml. La metformin disminuye la captación de lactato por parte del hígado al aumentar los niveles de lactato en sangre, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, en especial en pacientes del grupo de riesgo.

Si sospecha que el paciente presenta acidosis láctica asociada a la metformin, debe establecer medidas generales de apoyo en un hospital, junto con la interrupción inmediata de INVOKAMET o INVOKAMET XR. Se recomienda realizar hemodiálisis a la brevedad en pacientes tratados con INVOKAMET o INVOKAMET XR con un diagnóstico o fuerte sospecha de acidosis láctica para corregir la acidosis y eliminar la acumulación de metformin (la metformin es dializable con una depuración de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas). A menudo, la hemodiálisis ha provocado la reversión de los síntomas y la recuperación.

Instruya a los pacientes y a sus familias acerca de los síntomas de la acidosis láctica y, si ocurren estos síntomas, indíqueles que suspendan la ingesta de INVOKAMET o INVOKAMET XR e informen estos síntomas a su proveedor de atención médica.

A continuación, se proporcionan recomendaciones para manejar y para reducir el riesgo de la acidosis láctica asociada con metformin para cada uno de los factores de riesgo posibles y conocidos:

Insuficiencia renal: los casos poscomercialización de acidosis láctica asociada con metformin ocurrieron principalmente en pacientes con insuficiencia renal importante. El riesgo de acumulación de metformin y de acidosis láctica asociada con metformin aumenta con el grado de gravedad de la insuficiencia renal, debido a que metformin se excreta principalmente por el riñón. Las recomendaciones clínicas basadas en la función renal del paciente incluyen [*consulte Posología y forma de administración (2.4), Farmacología clínica (12.3)*].

- Antes de iniciar el tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR, obtenga la tasa de filtrado glomerular estimada (eGFR).
- INVOKAMET o INVOKAMET XR está contraindicado en pacientes con un eGFR inferior a 30 ml/min/1.73 m² [*consulte Contraindicaciones (4)*].
- Obtenga un eGFR al menos una vez al año en todos los pacientes tratados con INVOKAMET o INVOKAMET XR. En pacientes con un aumento del riesgo de desarrollar insuficiencia renal (por ej., ancianos), la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia.

Interacciones farmacológicas: el uso concomitante de INVOKAMET o INVOKAMET XR con medicamentos específicos puede aumentar el riesgo de padecer acidosis láctica asociada a la metformin: los medicamentos que deterioran la función renal causan un cambio hemodinámico significativo, interfieren con el equilibrio ácido-base o aumentan la acumulación de metformin (p. ej., los medicamentos catiónicos) [*consulte Interacciones farmacológicas (7)*]. Por lo tanto, considere realizar un monitoreo más frecuente de los pacientes.

65 años o más: el riesgo de acidosis láctica asociada con metformin aumenta con la edad del paciente, ya que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de padecer insuficiencia hepática, renal o cardíaca que los pacientes más jóvenes. Evalúe la función renal con mayor frecuencia en el caso de los pacientes ancianos [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

Estudios radiológicos con medio de contraste: la administración de agentes de contraste yodados por vía intravascular en pacientes tratados con metformin produjo una disminución aguda de la función renal y la aparición de acidosis láctica. Interrumpa el tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR antes o al momento de realizar un procedimiento de diagnóstico por imágenes con material de contraste yodado en pacientes con un eGFR de menos de 60 ml/min/1.73 m²; en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca o en pacientes a los que se les administrará un material de contraste yodado por vía intraarterial. Vuelva a evaluar el eGFR 48 horas luego del procedimiento de diagnóstico por imágenes y vuelva a iniciar el tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR si la función renal está estable.

Cirugía y otros procedimientos: evitar ingerir alimentos y líquidos durante procedimientos quirúrgicos y otros procedimientos puede aumentar el riesgo de reducción del volumen, hipotensión e insuficiencia renal.

INVOKAMET o INVOKAMET XR se debe suspender temporalmente mientras los pacientes ingieren una cantidad restringida de alimentos y líquidos.

Estados hipóxicos: varios de los casos poscomercialización de acidosis láctica asociada con metformin ocurrieron en el contexto de insuficiencia cardíaca congestiva aguda (en particular acompañada de hipoperfusión e hipoxemia). El colapso (shock) cardiovascular, el infarto agudo de miocardio, la sepsis y otras afecciones asociadas a la hipoxemia se han relacionado con la acidosis láctica y también pueden causar azotemia prerrenal. Si ocurre este tipo de eventos, suspenda INVOKAMET o INVOKAMET XR de inmediato.

Consumo excesivo de alcohol: el alcohol potencia el efecto de metformin sobre el metabolismo del lactato y esto puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada con metformin. Advierta a los pacientes sobre el consumo excesivo de alcohol mientras estén en tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR.

Insuficiencia hepática: los pacientes con insuficiencia hepática han desarrollado acidosis láctica asociada con metformin. Esto puede deberse a una depuración insuficiente del lactato, lo que causa niveles más elevados de lactato en la sangre. Por lo tanto, evite administrar INVOKAMET o INVOKAMET XR a pacientes que presenten evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

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

En pacientes con diabetes mellitus tipo 1, INVOKAMET o INVOKAMET XR aumentan significativamente el riesgo de cetoacidosis diabética, un evento potencialmente mortal, más allá de la tasa de referencia. En ensayos controlados con placebo de pacientes con diabetes mellitus tipo 1, el riesgo de cetoacidosis aumentó marcadamente en los pacientes que recibieron inhibidores de transportador de glucosa 2 (SGLT2) en comparación con los pacientes que recibieron placebo; este riesgo puede ser mayor con dosis más altas de INVOKAMET o INVOKAMET XR. No se indica INVOKAMET o INVOKAMET XR para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

La diabetes mellitus tipo 2 y los trastornos pancreáticos (p. ej., antecedentes de pancreatitis o cirugía pancreática) también son factores de riesgo de cetoacidosis. Ha habido informes posteriores a la comercialización de eventos fatales de cetoacidosis en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que usan inhibidores de SGLT2, incluidos INVOKAMET o INVOKAMET XR.

Las afecciones precipitantes para la cetoacidosis diabética u otras formas de cetoacidosis incluyen la subadministración de insulina debido a la reducción de la dosis de insulina o a la omisión de dosis, enfermedades febriles agudas, ingesta calórica reducida, dieta cetogénica, cirugías, reducción del volumen y consumo excesivo de alcohol.

Los signos y síntomas son compatibles con deshidratación y acidosis metabólica grave e incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar general y falta de aire. Los niveles de glucosa en la sangre en el momento de la presentación pueden estar por debajo de los que normalmente se esperan para la cetoacidosis diabética (p. ej., 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 INVOKAMET o INVOKAMET XR [consulte *Farmacología clínica* (12.2)]; sin embargo, ha habido informes posteriores a la comercialización de cetoacidosis o glucosuria que duran más de 6 días y algunos hasta 2 semanas después de la interrupción de los inhibidores de SGLT2.

Considere el control de cetonas en pacientes con riesgo de cetoacidosis, según lo indique la situación clínica. Evalúe para cetoacidosis independientemente de que presenten niveles de glucosa en la sangre en pacientes que presentan signos y síntomas compatibles con acidosis metabólica. Si se sospecha cetoacidosis, suspenda INVOKAMET o INVOKAMET XR, evalúe de inmediato y trate la cetoacidosis, si se confirma. Supervise a los pacientes para la resolución de la cetoacidosis antes de reiniciar el tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR.

Interrumpa INVOKAMET o INVOKAMET XR, si es posible, en situaciones clínicas temporales que podrían predisponer a los pacientes a la cetoacidosis. Reanude INVOKAMET o INVOKAMET XR cuando el paciente esté clínicamente estable y haya reanudado la ingesta oral [consulte *Posología y forma de administración* (2.7)].

Eduque a todos los pacientes sobre los signos y síntomas de la cetoacidosis e indíqueles que suspendan el tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR y busquen atención médica de inmediato si se presentan signos y síntomas.

5.3 Amputación de extremidad inferior

Se observó un aumento del riesgo de amputaciones de las extremidades inferiores asociadas con el uso de canagliflozin, un componente de INVOKAMET o INVOKAMET XR en comparación con el placebo en CANVAS (5.9 frente a 2.8 eventos por cada 1,000 años-paciente) y CANVAS-R (7.5 frente a 4.2 eventos por cada 1,000 años-paciente), dos ensayos, aleatorizados, controlados con placebo que evaluaron a pacientes adultos con diabetes tipo 2 que tenían enfermedad cardiovascular establecida o estaban en riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. El riesgo de amputaciones de extremidades inferiores se observó tanto en el régimen de dosis diaria de 100 mg como en el de 300 mg. Los datos de amputaciones para CANVAS y CANVAS-R se muestran en las Tablas 4 y 5, respectivamente [consulte *Reacciones adversas* (6.1)].

Las amputaciones del dedo del pie y del mediopié (99 de 140 pacientes con amputaciones que recibieron canagliflozin en los dos ensayos) fueron las más frecuentes; sin embargo, también se observaron amputaciones que comprometieron la pierna, por debajo y por encima de la rodilla (41 de 140 pacientes con amputaciones que recibieron canagliflozin en los dos ensayos). Algunos pacientes tuvieron múltiples amputaciones, y algunas de ellas incluyeron ambas extremidades inferiores.

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

Hable con sus pacientes acerca de la importancia de la atención preventiva de rutina de los pies. Controle a los pacientes que reciben INVOKAMET o INVOKAMET XR en busca de signos y síntomas de infecciones (incluso osteomielitis), nuevo dolor o sensibilidad al tacto, llagas o úlceras en las extremidades inferiores, y suspenda el tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR si se presentan estas complicaciones.

5.4 Reducción del volumen

Canagliflozin puede causar una contracción del volumen intravascular que a veces puede manifestarse como hipotensión sintomática o cambios transitorios agudos en la creatinina [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Ha habido informes poscomercialización de lesión renal aguda que probablemente esté relacionada con la reducción de volumen, algunos debieron ser hospitalizados y recibir diálisis, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que reciben inhibidores de SGLT2, incluido canagliflozin. Pacientes con insuficiencia renal (eGFR inferior a 60 ml/min/1.73 m²), los pacientes de edad avanzada o los pacientes que toman diuréticos del asa pueden tener un mayor riesgo de hipovolemia o hipotensión. Antes de iniciar el tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR en pacientes con una o más de estas características, evalúe y corrija el estado del volumen. Monitoree la posible aparición de signos y síntomas de reducción del volumen después de iniciar la terapia.

5.5 Urosepsis y pielonefritis

Han existido informes poscomercialización de infecciones urinarias graves que incluyen urosepsis y pielonefritis que requieren la hospitalización de pacientes que reciben canagliflozin. El tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR aumenta el riesgo de infecciones urinarias. Evalúe a los pacientes en búsqueda de signos y síntomas de infecciones urinarias y comience el tratamiento de inmediato, si está indicado [*consulte Reacciones adversas (6)*].

5.6 Hipoglucemia con el uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina causan hipoglucemia. INVOKAMET o INVOKAMET XR puede aumentar el riesgo de hipoglucemia cuando se combina con insulina o con un secretagogo de insulina [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. El riesgo de hipoglucemia puede disminuirse reduciendo la dosis de sulfonilurea (u otros secretagogos de insulina administrados de manera concomitante) o de insulina. Informe a los pacientes que utilizan estos medicamentos concomitantes del riesgo de hipoglucemia y edúquelos sobre los signos y síntomas de la hipoglucemia.

5.7 Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

En el control durante la poscomercialización, se identificaron informes de fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier), una infección necrotizante rara pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente, en pacientes con diabetes mellitus que reciben inhibidores de SGLT2, incluido canagliflozin. Se han informado casos tanto en hombres como en mujeres. Los resultados graves han incluido hospitalización, múltiples cirugías y la muerte.

Se debe evaluar a los pacientes tratados con INVOKAMET o INVOKAMET XR que presentan dolor o sensibilidad, eritema, o inflamación en el área genital o perineal, junto con fiebre o malestar para determinar que no tengan fascitis necrotizante. Si sospecha la presencia de esta afección, comience el tratamiento de inmediato con antibióticos de amplio espectro y, de ser necesario, desbridamiento quirúrgico. Suspenda la administración de INVOKAMET o INVOKAMET XR, controle de cerca los niveles de glucosa en la sangre, y proporcione tratamiento alternativo para el control glucémico.

5.8 Infecciones micóticas genitales

La canagliflozin aumenta el riesgo de infecciones micóticas genitales. Los pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales y los hombres no circuncidados son más propensos a desarrollar infecciones micóticas genitales [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Monitorear y tratar adecuadamente.

5.9 Reacciones de hipersensibilidad

Se refirieron reacciones de hipersensibilidad como angioedema y anafilaxia con el tratamiento con canagliflozin. Estas reacciones, por lo general, ocurrieron en el plazo de horas a días del inicio del tratamiento con canagliflozin. Si se producen reacciones de hipersensibilidad, suspenda INVOKAMET o INVOKAMET XR; trate y monitoree hasta que los signos y síntomas desaparezcan [*consulte Contraindicaciones (4) y Reacciones adversas (6.1, 6.2)*].

5.10 Fractura ósea

Se observó un aumento del riesgo de sufrir fractura ósea, apenas 12 semanas después del comienzo del tratamiento en pacientes adultos que consumían canagliflozin en el ensayo CANVAS *[consulte Estudios clínicos (14.3)]*. Tenga en cuenta los factores que contribuyen al riesgo de fractura antes de iniciar el tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*.

5.11 Niveles de vitamina B₁₂

En los ensayos clínicos de metformin HCl de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles séricos de vitamina B₁₂ previamente normales en aproximadamente el 7 % de los pacientes. Tal disminución, posiblemente debido a la interferencia con la absorción de B₁₂ del complejo factor intrínseco B₁₂, puede estar asociada con anemia, pero parece ser rápidamente reversible con la suspensión de metformin HCl o con suplemento de vitamina B₁₂. Ciertas personas (aquellas con insuficiencia de vitamina B₁₂ o ingesta o absorción de calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de vitamina B₁₂. Mida los parámetros hematológicos anualmente y la vitamina B₁₂ a intervalos de 2 a 3 años en pacientes que reciben INVOKAMET o INVOKAMET XR y controle cualquier anomalía *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas importantes también se describen en otras partes del prospecto:

- Acidosis láctica *[consulte el Recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones (5.1, 5.4)]*
- Cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y otras cetoacidosis *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*
- Amputación de extremidad inferior *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*
- Reducción del volumen *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*
- Urosepsis y pielonefritis *[consulte Advertencias y precauciones (5.5)]*
- Hipoglucemia con el uso concomitante de insulina o secretagogos de insulina *[consulte Advertencias y precauciones (5.6)]*
- Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) *[consulte Advertencias y precauciones (5.7)]*
- Infecciones micóticas genitales *[consulte Advertencias y precauciones (5.8)]*
- Reacciones de hipersensibilidad *[consulte la sección Advertencias y precauciones (5.9)]*

- Fractura ósea [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*]
- Deficiencia de vitamina B₁₂ [*consulte Advertencias y precauciones (5.11)*]

6.1 Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse en forma directa con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Canagliflozin se ha evaluado en ensayos clínicos en pacientes adultos y pediátricos a partir de 10 años con diabetes mellitus tipo 2. Además, canagliflozin se ha estudiado en ensayos clínicos en pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 2 que también padecen insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica. El perfil general de seguridad de canagliflozin fue coherente en todas las indicaciones estudiadas.

Ensayos clínicos en adultos con diabetes mellitus de tipo 2

Grupo de ensayos controlados con placebo para control glucémico

Canagliflozin

Los datos en la Tabla 3 se derivan de cuatro ensayos clínicos controlados con placebo de 26 semanas de duración en los que se usó canagliflozin como monoterapia en un ensayo y como terapia complementaria en tres ensayos. Estos datos reflejan la exposición de 1,667 pacientes adultos a canagliflozin y una duración media de la exposición a canagliflozin de 24 semanas con 1,275 pacientes expuestos a una combinación de canagliflozin y metformin HCl. Los pacientes recibieron canagliflozin 100 mg (N = 833), canagliflozin 300 mg (N = 834) o placebo (N = 646) una vez al día. La dosis diaria media de metformin HCl fue de 2,138 mg (SD 337.3) para los 1,275 pacientes en los tres ensayos de metformin HCl como complemento controlados con placebo. La edad media de la población fue de 56 años y el 2 % eran mayores de 75 años. El 50 % de la población era de sexo masculino y el 72 % eran blancos, el 12 % eran asiáticos y el 5 % eran negros o afroestadounidenses. En el inicio, la población presentaba diabetes desde hacía, en promedio, 7.3 años, tenía un nivel de HbA_{1C} medio de 8.0 % y el 20 % presentaba complicaciones microvasculares de diabetes establecidas. La función renal inicial era normal o ligeramente alterada (media de la eGFR estimada 88 ml/min/1.73 m²).

La Tabla 3 muestra las reacciones adversas comunes asociados con el uso de canagliflozin. Estas reacciones adversas no estaban presentes en los valores iniciales del tratamiento, se produjeron con más frecuencia con canagliflozin que con placebo y ocurrieron en al menos el 2 % de los pacientes tratados con canagliflozin 100 mg o con canagliflozin 300 mg.

Tabla 3: Reacciones adversas tomadas de un grupo de cuatro ensayos controlados con placebo de 26 semanas de duración informadas en ≥ 2 % de los pacientes adultos tratados con canagliflozin*

Reacción adversa	Placebo N=646	Canagliflozin 100 mg N=833	Canagliflozin 300 mg N=834
Infección urinaria [‡]	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 ensayos controlados con placebo incluyeron un ensayo de monoterapia y tres ensayos complementarios de combinación con metformin HCl, metformin HCl y sulfonilurea, o metformin HCl y pioglitazone.

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

[‡] Las infecciones urinarias incluyen las siguientes reacciones adversas: infecciones urinarias, cistitis, infección renal y urosepsis.

[§] El aumento de la micción incluye las siguientes reacciones adversas: poliuria, polaquiuria, aumento de la producción de orina, urgencia de micción y nocturia.

[†] Las infecciones micóticas genitales masculinas incluyen las siguientes reacciones adversas: balanitis o balanopostitis, balanitis por candida, e infección fúngica genital.

[#] La sed incluye las siguientes reacciones adversas: sed, boca seca y polidipsia.

Nota: Los porcentajes se ponderaron por ensayos. Las ponderaciones del ensayo fueron proporcionales a la media armónica de los tres tamaños de muestras del tratamiento.

También se reportó dolor abdominal con mayor frecuencia en pacientes que toman canagliflozin 100 mg (1.8 %), 300 mg (1.7 %) que en los pacientes que tomaron placebos (0.8 %).

Canagliflozin y metformin HCl

La incidencia y el tipo de reacciones adversas en los tres ensayos complementarios en adultos, de comprimidos de metformin HCl de 26 semanas controlados con placebo, que representan la mayoría de los datos de los cuatro ensayos controlados con placebo de 26 semanas, fueron similares a las reacciones adversas descritas en la Tabla 3. No se identificaron reacciones adversas adicionales en el grupo de estos tres ensayos controlados con placebo que incluyeron comprimidos de metformin HCl en relación con los cuatro ensayos controlados con placebo.

En un ensayo en adultos con canagliflozin como terapia inicial combinada con metformin HCl [consulte Estudios clínicos (14.1)], se observó un aumento en la incidencia de diarrea en los grupos de combinación con canagliflozin y metformin HCl (4.2 %) en comparación con los grupos de monoterapia con canagliflozin o metformin HCl (1.7 %).

Ensayo controlado con placebo en nefropatía diabética

Se evaluó la ocurrencia de reacciones adversas de canagliflozin en pacientes que participaron en CREDENCE, un ensayo en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética con albuminuria de >300 mg/día [consulte Estudios clínicos (14.4)]. Estos datos reflejan la exposición de 2,201 pacientes adultos a canagliflozin y una duración media de la exposición a canagliflozin de 137 semanas.

La tasa de amputaciones de extremidades inferiores asociada al uso de canagliflozin 100 mg en relación al placebo fue de 12.3 frente a 11.2 eventos por cada 1,000 años-paciente, respectivamente, con una duración media del seguimiento de 2.6 años.

La incidencia de hipotensión fue del 2.8 % y del 1.5 % con canagliflozin 100 mg y placebo, respectivamente.

Grupo de ensayos controlados con placebo y con control activo para control glucémico y resultados cardiovasculares

La ocurrencia de reacciones adversas para canagliflozin se evaluó en pacientes adultos que participaron en ensayos controlados con placebo y con principio activo y en un análisis integrado de dos ensayos cardiovasculares, CANVAS y CANVAS-R.

Los tipos y la frecuencia de las reacciones adversas comunes observadas en el grupo de ocho ensayos clínicos (que reflejan una exposición de 6,177 pacientes adultos a canagliflozin) fueron compatibles con los que se incluyen en la Tabla 3. Los porcentajes se ponderaron por ensayos. Trial weights were proportional to the harmonic mean of the three treatment sample sizes. En este conjunto, la canagliflozin también se asoció a las reacciones adversas de fatiga (1.8 %, 2.2 % y 2.0 % con el comparador, canagliflozin 100 mg y canagliflozin 300 mg, respectivamente) y pérdida de fuerza o energía (es decir, astenia) (0.6 %, 0.7 % y 1.1 % con el comparador, canagliflozin 100 mg y canagliflozin 300 mg, respectivamente).

En el grupo de ocho ensayos clínicos, la tasa de incidencia de pancreatitis (aguda o crónica) fue del 0.1 %, 0.2 % y 0.1 % con el comparador, canagliflozin 100 mg y canagliflozin 300 mg, respectivamente.

En el grupo de ocho ensayos clínicos, las reacciones adversas relacionadas con la hipersensibilidad (incluidas eritema, sarpullido, prurito, urticaria y angioedema) ocurrieron en el 3.0 %, 3.8 % y 4.2 % de los pacientes adultos que recibieron el comparador, canagliflozin 100 mg y canagliflozin 300 mg, respectivamente. Cinco pacientes experimentaron reacciones adversas graves de hipersensibilidad con canagliflozin, que incluyeron 4 pacientes con urticaria y 1 paciente con una erupción cutánea difusa y urticaria que se produjo a las pocas horas después de la exposición a canagliflozin. De estos pacientes, 2 suspendieron la canagliflozin. Un paciente con urticaria tuvo una recidiva cuando se retomó el tratamiento con canagliflozin.

Las reacciones adversas relacionadas con la fotosensibilidad (incluidas reacción de fotosensibilidad, erupción polimorfa lumínica y quemaduras de sol) ocurrieron en el 0.1 %, 0.2 % y 0.2 % de los pacientes que recibieron el comparador, canagliflozin 100 mg y canagliflozin 300 mg, respectivamente.

Otras reacciones adversas que se produjeron con mayor frecuencia con la canagliflozin que con el comparador fueron:

Amputación de extremidad inferior

Se observó un aumento del riesgo de amputaciones de las extremidades inferiores asociadas con canagliflozin en CANVAS (5.9 frente a 2.8 eventos por cada 1,000 años-paciente) y CANVAS-R (7.5 frente a 4.2 eventos por cada 1,000 años-paciente), dos ensayos, aleatorizados, controlados con placebo que evaluaron a pacientes adultos con diabetes tipo 2 que tenían enfermedad cardiovascular establecida o estaban en riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Los pacientes en CANVAS y CANVAS-R tuvieron seguimiento por un promedio de 5.7 a 2.1 años, respectivamente [consulte Estudios clínicos (14.3)]. Los datos de amputaciones para CANVAS y CANVAS-R se muestran en las Tablas 4 y 5, respectivamente.

Tabla 4: Amputaciones en el ensayo CANVAS en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica

	Placebo N=1,441	Canagliflozin 100 mg N=1,445	Canagliflozin 300 mg N=1,441	Canagliflozin (Agrupados) N=2,886
Pacientes con una amputación, n (%)	22 (1.5)	50 (3.5)	45 (3.1)	95 (3.3)
Total de amputaciones	33	83	79	162
Tasa de incidencia de amputaciones (por cada 1,000 años-paciente)	2.8	6.2	5.5	5.9
Cociente de peligro (IC del 95 %)	–	2.24 (1.36, 3.69)	2.01 (1.20, 3.34)	2.12 (1.34, 3.38)

Note: La incidencia se basa en la cantidad de pacientes que experimentan al menos una amputación, no la cantidad total de eventos de amputación. El seguimiento de un paciente se calcula desde el día 1 hasta la fecha del primer evento de amputación. Algunos pacientes tuvieron más de una amputación.

Tabla 5: Amputaciones en el ensayo CANVAS-R en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica

	Placebo N=2,903	Canagliflozin 100 mg (con ajuste ascendente hasta 300 mg) N=2,904
Patients with an amputation, n (%)	25 (0.9)	45 (1.5)
Total amputations	36	59
Amputation incidence rate (por cada 1,000 años-paciente)	4.2	7.5
Hazard Ratio (95% CI)	–	1.80 (1.10, 2.93)

Note: Incidence is based on the number of patients with at least one amputation, and not the total number of amputation events. A patient's follow-up is calculated from Day 1 to the first amputation event date. Algunos pacientes tuvieron más de una amputación.

Carcinoma de las células renales

En el ensayo CANVAS en adultos (duración media del seguimiento de 5.7 años) [consulte Estudios clínicos (14.3)], la incidencia del carcinoma de células renales fue del 0.15 % (2/1,331) y del 0.29 % (8/2,716) para placebo y canagliflozin, respectivamente, sin incluir a los pacientes

con menos de 6 meses de seguimiento, menos de 90 días de tratamiento, o antecedentes de carcinoma de las células renales. No se pudo establecer una relación causal con la canagliflozin debido a la cantidad limitada de casos.

Reacciones adversas relacionadas con la reducción del volumen

La canagliflozin produce diuresis osmótica, que puede dar lugar a reducciones del volumen intravascular. En ensayos clínicos de control glucémico, el tratamiento con canagliflozin se asoció con un aumento relacionado con la dosis en la incidencia de reacciones adversas relacionadas con la reducción del volumen (p. ej., hipotensión, mareo postural, hipotensión ortostática, síncope y deshidratación). Se observó un aumento de la incidencia en pacientes adultos con la dosis de 300 mg. Los tres factores asociados con el mayor incremento en las reacciones adversas relacionadas con la reducción del volumen en estos ensayos fueron el uso de diuréticos del asa, insuficiencia renal moderada (eGFR de 30 a menos de 60 ml/min/1.73 m²), y la edad de 75 años y más (Tabla 6) [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.5 y 8.6)].

Tabla 6: Pacientes adultos con al menos una reacción adversa relacionada con la reducción del volumen (resultados agrupados de 8 ensayos clínicos para control glucémico)

Característica de los valores iniciales	Grupo del comparador* %	Canagliflozin 100 mg %	Canagliflozin 300 mg %
Población general	1.5 %	2.3 %	3.4 %
75 años o más [†]	2.6 %	4.9 %	8.7 %
eGFR inferior a 60 ml/min/1.73 m ² [†]	2.5 %	4.7 %	8.1 %
Uso de diuréticos del asa [†]	4.7 %	3.2 %	8.8 %

* Incluye los grupos de placebo y de comparador activo.

[†] Los pacientes podrían tener más de 1 de los factores de riesgo detallados

Caídas

En un grupo de nueve ensayos clínicos en adultos con una duración media de exposición a canagliflozin de 85 semanas, la proporción de pacientes que experimentaron caídas fue del 1.3 %, 1.5 % y 2.1 % con comparador, canagliflozin 100 mg y canagliflozin 300 mg, respectivamente. El mayor riesgo de caídas en los pacientes tratados con canagliflozin se observó en las primeras semanas de tratamiento.

Infecciones micóticas genitales

En el grupo de cuatro ensayos en adultos controlados con placebo para control glucémico, se produjeron infecciones micóticas genitales femeninas (p. ej., infección micótica vulvovaginal, candidiasis y vulvovaginitis) en el 2.8 %, 10.6 % y 11.6 % de las mujeres tratadas con placebo, canagliflozin 100 mg e canagliflozin 300 mg, respectivamente. Los pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales son más propensos a desarrollar infecciones micóticas genitales con canagliflozin. Las pacientes de sexo femenino que desarrollaron infecciones micóticas genitales con canagliflozin fueron más propensas a tener infecciones recurrentes y a requerir tratamiento con agentes antimicóticos orales o tópicos y agentes antimicrobianos. En las mujeres, la suspensión debida a infecciones micóticas genitales se produjo en el 0 % y el 0.7 % de las pacientes tratadas con placebo y canagliflozin, respectivamente.

En el grupo de cuatro ensayos clínicos en adultos controlados con placebo, las infecciones micóticas genitales masculinas (por ejemplo, balanitis por *Candida*, balanopostitis) ocurrieron en el 0.7 %, 4.2 % y 3.8 % de los hombres tratados con placebo, canagliflozin 100 mg y canagliflozin 300 mg, respectivamente. Las infecciones micóticas genitales masculinas se produjeron con mayor frecuencia en hombres no circuncidados y en hombres con antecedentes de balanitis o balanopostitis. Los pacientes de sexo masculino que desarrollaron infecciones micóticas genitales con canagliflozin fueron más propensos a experimentar infecciones recurrentes (22 % con canagliflozin en comparación con ninguno en el grupo de placebo) y a requerir tratamiento con agentes antimicóticos orales o tópicos y agentes antimicrobianos que los tratados con comparadores. En los hombres, las suspensiones debidas a infecciones micóticas genitales se produjo en el 0 % y el 0.5 % de los pacientes tratados con placebo y canagliflozin, respectivamente.

En el análisis agrupado de 8 ensayos en adultos aleatorizados que evaluaron el control glucémico, se refirió fimosis en el 0.3 % de los pacientes de sexo masculino no circuncidados tratados con canagliflozin y 0.2 % requirieron circuncisión para tratar la fimosis.

Hipoglucemia

En los ensayos de control glucémico con canagliflozin, la hipoglucemia se definió como cualquier evento independientemente de los síntomas, en el que se documentó hipoglucemia bioquímica (cualquier valor de glucosa inferior o igual a 70 mg/dl). La hipoglucemia grave se definió como un evento compatible con hipoglucemia en el que el paciente requirió la asistencia de otra persona para recuperarse, perdió la conciencia o experimentó una convulsión (independientemente de si se obtuvo una documentación bioquímica de un valor bajo de glucosa). En los ensayos clínicos individuales de control glucémico en adultos [*consulte Estudios clínicos (14.1)*], los episodios de hipoglucemia se produjeron a una tasa más alta cuando canagliflozin se administró junto con insulina o sulfonilureas (Tabla 7).

Tabla 7: Incidencia de la hipoglucemia* en ensayos clínicos aleatorizados en adultos de control glucémico

Monoterapia (26 semanas)	Placebo (N=192)	Canagliflozin 100 mg (N=195)	Canagliflozin 300 mg (N=197)
Total [N (%)]	5 (2.6)	7 (3.6)	6 (3.0)
En combinación con metformin HCl (26 semanas)	Placebo + metformin HCl (N=183)	canagliflozin 100 mg + metformin HCl (N=368)	canagliflozin 300 mg + metformin HCl (N=367)
Overall [N (%)]	3 (1.6)	16 (4.3)	17 (4.6)
Grave [N (%)] [†]	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.3)
En combinación con metformin HCl (18 semanas)[‡]	Placebo (N=93)	Canagliflozin 100 mg (N=93)	Canagliflozin 300 mg (N=93)
Overall [N (%)]	3 (3.2)	4 (4.3)	3 (3.2)

En combinación con metformin HCl + sulfonilurea (26 semanas)	Placebo + metformin HCl + sulfonilurea (N=156)	canagliflozin 100 mg + metformin HCl + sulfonilurea (N=157)	canagliflozin 300 mg + metformin HCl + sulfonilurea (N=156)
Overall [N (%)]	24 (15.4)	43 (27.4)	47 (30.1)
Severe [N (%)] [†]	1 (0.6)	1 (0.6)	0
En combinación con metformin HCl + pioglitazone (26 semanas)	Placebo + metformin HCl + pioglitazone (N=115)	canagliflozin 100 mg + metformin HCl + pioglitazone (N=113)	canagliflozin 300 mg + metformin HCl + pioglitazone (N=114)
Overall [N (%)]	3 (2.6)	3 (2.7)	6 (5.3)
En combinación con insulina (18 semanas)	Placebo (N=565)	Canagliflozin 100 mg (N=566)	Canagliflozin 300 mg (N=587)
Overall [N (%)]	208 (36.8)	279 (49.3)	285 (48.6)
Severe [N (%)] [†]	14 (2.5)	10 (1.8)	16 (2.7)
En combinación con insulina y metformin HCl (18 semanas)[§]	Placebo (N=145)	Canagliflozin 100 mg (N=139)	Canagliflozin 300 mg (N=148)
Overall [N (%)]	66 (45.5)	58 (41.7)	70 (47.3)
Severe [N (%)] [†]	4 (2.8)	1 (0.7)	3 (2.0)

* Número de pacientes que experimentaron al menos un evento de hipoglucemia basado ya sea en episodios bioquímicamente documentados o en eventos hipoglucémicos graves en la población con intención de tratamiento.

[†] Los episodios de hipoglucemia grave se definieron como aquellos en los que el paciente requirió la asistencia de otra persona para recuperarse, perdió la conciencia o experimentó una convulsión (independientemente de si se obtuvo una documentación bioquímica de un valor bajo de glucosa).

[‡] Fase 2 del ensayo clínico con dosis de dos veces al día (50 mg o 150 mg dos veces al día en combinación con metformin HCl)

[§] Subgrupo de pacientes (N=287) del subensayo de insulina sobre canagliflozin en combinación con metformin HCl e insulina (con o sin otros agentes antiglicémicos).

Fractura ósea

En el ensayo CANVAS en adultos [*consulte Estudios clínicos (14.3)*], las tasas de incidencia de todas las fracturas óseas adjudicadas fueron de 1.09, 1.59 y 1.79 eventos cada 100 años-paciente de seguimiento con placebo, canagliflozin 100 mg y canagliflozin 300 mg, respectivamente. Este desequilibrio en las fracturas se observó dentro de las primeras 26 semanas de la terapia y continuó hasta el final del ensayo. Las fracturas fueron más propensas a ser de bajo traumatismo (por ejemplo, una caída de no más de la altura al estar de pie) y a afectar la porción distal de las extremidades superiores e inferiores.

Metformin HCl

La mayoría de las reacciones adversas más comunes (incidencia del 5 % o mayor) debido al inicio de metformin HCl en adultos son diarrea, náuseas, vómitos, flatulencia, astenia, indigestión, malestar abdominal y dolor de cabeza.

En los ensayos clínicos de metformin de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles séricos de vitamina B₁₂ previamente normales en aproximadamente el 7 % de los pacientes adultos.

Análisis de laboratorio y de diagnóstico por imágenes

Aumentos en la creatinina sérica y disminuciones en eGFR

El inicio de canagliflozin causa un aumento en la creatinina sérica y una disminución en la GFR estimada. En pacientes con insuficiencia renal moderada, el aumento de la creatinina sérica generalmente no excede los 0.2 mg/dl, ocurre dentro de las primeras 6 semanas posteriores al inicio de la terapia, y luego se estabiliza. Los aumentos que no encajan en este patrón deberían llevar a hacer una evaluación adicional para descartar la posibilidad de lesión renal aguda [consulte *Farmacología clínica* (12.1)]. El efecto agudo sobre la eGFR se revierte tras la suspensión del tratamiento, lo que indica que los cambios hemodinámicos agudos pueden repercutir en los cambios de la función renal observados con canagliflozin.

Aumentos en el potasio en suero

En una población combinada de pacientes adultos (N=723) en ensayos de control glucémico con insuficiencia renal moderada (eGFR de 45 a menos de 60 ml/min/1.73 m²), ocurrieron aumentos en el potasio en suero a más de 5.4 mEq/l y el 15 % por encima del valor en el 5.3 %, 5.0 % y 8.8 % de los pacientes tratados con placebo, canagliflozin 100 mg y canagliflozin 300 mg, respectivamente. Ocurrieron elevaciones graves (iguales o mayores que 6.5 mEq/l) en el 0.4 % de los pacientes tratados con placebo, en ninguno de los pacientes tratados con canagliflozin 100 mg y en el 1.3 % de los pacientes tratados con canagliflozin 300 mg.

En estos pacientes, los aumentos en el potasio se observaron más comúnmente en aquellos con un nivel de potasio elevado en los valores iniciales. Entre los pacientes con insuficiencia renal moderada, aproximadamente el 84 % estaba tomando medicamentos que interferían 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 [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

En CREDENCE, en pacientes adultos, no se observó una diferencia en el potasio en suero, aumento en los eventos adversos de hiperpotasemia y aumento en los aumentos absolutos (>6.5 mEq/l) o relativos (> límite superior de lo normal y aumento del >15 % desde el valor inicial) en el potasio en suero con canagliflozin 100 mg en relación con placebo.

Aumentos del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y del colesterol de lipoproteínas de no alta densidad (no-HDL)

En el grupo de cuatro ensayos en adultos controlados con placebo para control glucémico, se observaron aumentos relacionados con la dosis en los niveles de colesterol LDL con canagliflozin. La media de los cambios (cambios porcentuales) con respecto al valor inicial de LDL-C en relación con el placebo fue de 4.4 mg/dl (4.5 %) y 8.2 mg/dl (8.0 %) con canagliflozin 100 mg y canagliflozin 300 mg, respectivamente. Los niveles medios iniciales de colesterol LDL fueron de 104 a 110 mg/dl en todos los grupos de tratamiento.

Se observaron aumentos relacionados con la dosis en los niveles de colesterol no HDL con canagliflozin en adultos. La media de los cambios (cambios porcentuales) con respecto al valor inicial de colesterol no HDL en relación con el placebo fue de 2.1 mg/dl (1.5 %) y 5.1 mg/dl (3.6 %) con canagliflozin 100 mg y 300 mg, respectivamente. Los niveles medios iniciales de colesterol no HDL fueron de 140 a 147 mg/dl en todos los grupos de tratamiento.

Aumentos de la hemoglobina

En el grupo de cuatro ensayos en adultos controlados con placebo de control glucémico, los cambios medios (cambios de porcentaje) desde el inicio en los niveles de hemoglobina fueron -0.18 g/dl (-1.1 %) con placebo, 0.47 g/dl (3.5 %) con canagliflozin 100 mg y 0.51 g/dl (3.8 %) con canagliflozin 300 mg. El valor medio inicial de hemoglobina fue de aproximadamente 14.1 g/dl en todos los grupos de tratamiento. Al final del tratamiento, el 0.8 %, 4.0 % y 2.7 % de los pacientes tratados con placebo, canagliflozin 100 mg y canagliflozin 300 mg, respectivamente, tuvieron hemoglobina por encima del límite superior de lo normal.

Disminuciones en la densidad mineral ósea

La densidad mineral ósea (DMO) se midió mediante una densitometría de rayos X con doble nivel de energía en un ensayo clínico de 714 adultos mayores (con edad media de 64 años) [consulte Estudios clínicos (14.1)]. A los 2 años, los pacientes adultos aleatorizados a canagliflozin 100 mg y canagliflozin 300 mg tuvieron disminuciones corregidas por 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 en la DMO ajustada por placebo fueron del 0.1 % en el cuello femoral para las dos dosis de canagliflozin y del 0.4 % en el antebrazo distal para los pacientes aleatorizados a canagliflozin 300 mg. El cambio ajustado por placebo en la parte distal del antebrazo para los pacientes aleatorizados a canagliflozin 100 mg fue del 0 %.

Ensayos clínicos en pacientes pediátricos mayores de 10 años con diabetes mellitus tipo 2.

Canagliflozin

Canagliflozin se administró a 84 pacientes pediátricos en un ensayo doble ciego controlado con placebo de 171 pacientes pediátricos de 10 a 17 años con una exposición media a canagliflozin de 48.3 semanas [véase Estudios clínicos (14.2)]. Al inicio del estudio, las terapias de base incluían monoterapia con metformin (46 %), metformin e insulina (29 %), dieta y ejercicio solamente (14 %) y monoterapia con insulina (11 %). Aproximadamente el 42 % eran asiáticos, el 42 % blancos, el 11 % negros o afroamericanos, el 5 % indios americanos o nativos de Alaska y el 36 % de etnia hispana o latina. El eGFR basal medio fue de 157.3 ml/min/1.73 m² y aproximadamente el 16 % (24/151) de la población del ensayo con mediciones presentaba microalbuminuria o macroalbuminuria. El perfil de seguridad de los pacientes pediátricos tratados con canagliflozin fue similar al observado en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Metformin HCl

En ensayos clínicos con metformin HCl en comprimidos de liberación inmediata en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue similar al observado en adultos.

6.2 Experiencia en poscomercialización

Se han identificado reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de canagliflozin o metformin. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por parte de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar su frecuencia de forma fiable o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Canagliflozin

Metabolismo y nutrición

Cetoacidosis

Renal y urinario

Lesión renal aguda

Sistema inmunitario

Anafilaxia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Angioedema

Infecciones

Urosepsis y pielonefritis, fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Metformin HCl

Hepatobiliar

Lesión hepática colestásica, hepatocelular y hepatocelular mixta

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Tabla 8: Interacciones farmacológicas de importancia clínica con INVOKAMET o INVOKAMET XR

Inhibidores de la anhidrasa carbónica	
<i>Impacto clínico:</i>	Los inhibidores de la anhidrasa carbónica provocan con frecuencia una disminución del bicarbonato sérico e inducen una acidosis metabólica hiperclorémica sin brecha aniónica. El uso concomitante de estos medicamentos con INVOKAMET o INVOKAMET XR puede aumentar el riesgo de padecer acidosis láctica.
<i>Intervención:</i>	Considere un control más frecuente de estos pacientes.
<i>Ejemplos:</i>	El topiramato u otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, la zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida)

Medicamentos que reducen la depuración de la metformin	
<i>Clinical Impact:</i>	El uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas de transporte tubular renal comunes implicados en la eliminación renal de metformin (p. ej., transportador catiónico orgánico-2 [OCT2]/inhibidores de extrusión de toxinas y múltiples fármacos [MATE] podrían aumentar la exposición sistémica a metformin y pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica [consulte <i>Farmacología clínica</i> (12.3)]).
<i>Intervention:</i>	Considere los beneficios y riesgos del uso concomitante.
<i>Examples:</i>	Ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina.
Alcohol	
<i>Clinical Impact:</i>	Se sabe que el alcohol potencia el efecto de metformin HCl sobre el metabolismo del lactato.
<i>Intervention:</i>	Advierta a los pacientes sobre el consumo excesivo de alcohol mientras estén en tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR.
Inductores de la enzima UGT	
<i>Clinical Impact:</i>	Los inductores de enzimas UGT reducen la exposición a la canagliflozin, lo que puede reducir la eficacia de INVOKAMET o INVOKAMET XR.
<i>Intervention:</i>	Para pacientes con eGFR de 60 ml/min/1.73 m² o más, si se administra conjuntamente un inductor de UGT con INVOKAMET o INVOKAMET XR, aumente la dosis diaria total de canagliflozin a 200 mg en los pacientes que toleran actualmente INVOKAMET o INVOKAMET XR con una dosis diaria total de canagliflozin 100 mg. Se puede aumentar la dosis diaria total de canagliflozin a 300 mg en pacientes que actualmente toleran canagliflozin 200 mg y que requieren un control glucémico adicional. Para pacientes con eGFR de menos de 60 ml/min/1.73 m², si se administra conjuntamente un inductor de UGT con INVOKAMET o INVOKAMET XR, aumente la dosis diaria total de canagliflozin a 200 mg en los pacientes que toleran canagliflozin 100 mg [consulte <i>Posología y forma de administración</i> (2.5) y <i>Farmacología clínica</i> (12.3)].
<i>Examples:</i>	Rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir.
Insulina o secretagogos de insulina	
<i>Clinical Impact:</i>	El riesgo de hipoglucemia aumenta cuando INVOKAMET o INVOKAMET XR se usa de manera concomitante con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina.
<i>Intervention:</i>	El uso concomitante puede requerir una dosis más baja del secretagogo de insulina o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.
Medicamentos que afectan al control glucémico	
<i>Clinical Impact:</i>	Ciertos medicamentos tienden a producir hiperglucemia y pueden conducir a la pérdida del control glucémico.
<i>Intervention:</i>	Cuando tales medicamentos se administran a un paciente que está tomando INVOKAMET o INVOKAMET XR, se debe monitorear para detectar la pérdida del control de la glucemia. Cuando estos medicamentos se suspenden en un paciente que está tomando INVOKAMET o INVOKAMET XR, se debe controlar que no se produzca hipoglucemia.
<i>Examples:</i>	Thiazides y otros diuréticos, corticosteroides, phenothiazines, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, phenytoin, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueadores de los canales de calcio e isoniazid.
Digoxin	
<i>Clinical Impact:</i>	La canagliflozin aumenta la exposición a digoxin [consulte <i>Farmacología clínica</i> (12.3)].
<i>Intervention:</i>	Monitoree a los pacientes que toman INVOKAMET o INVOKAMET XR con digoxin concomitante para determinar la necesidad de ajustar la dosis de digoxin.
Litio	
<i>Clinical Impact:</i>	El uso concomitante de un inhibidor de SGLT2 con litio puede disminuir las concentraciones séricas de litio.
<i>Intervention:</i>	Vigilar la concentración sérica de litio con más frecuencia al inicio de INVOKAMET o INVOKAMET XR y durante los cambios de dosis.

Interferencia con análisis de laboratorio/medicamentos	
Prueba de glucosa en orina positiva	
<i>Clinical Impact:</i>	Los inhibidores de SGLT2 aumentan la excreción de glucosa en orina, lo que dará lugar a pruebas de glucosa en orina positivas.
<i>Intervention:</i>	No se recomienda monitorear el control glucémico con pruebas de glucosa en orina en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Se recomienda el uso de métodos alternativos para monitorear el control glucémico.
Interferencia con el ensayo 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)	
<i>Clinical Impact:</i>	Las mediciones de 1,5-AG no son fiables en la evaluación del control glucémico en los pacientes que reciben inhibidores de SGLT2.
<i>Intervention:</i>	No se recomienda monitorear el control glucémico con ensayo de 1,5 AG en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Use alternative methods to monitor glycemic control.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

Según datos de animales jóvenes que muestran efectos renales adversos de canagliflozin, INVOKAMET o INVOKAMET XR no está recomendado durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo.

Los datos limitados sobre la administración de INVOKAMET, INVOKAMET XR o canagliflozin en mujeres embarazadas no son suficientes para determinar si existe un riesgo de defectos importantes de nacimiento o abortos espontáneos asociado con medicamentos. Los estudios publicados acerca del uso de metformin HCl durante el embarazo no han informado una asociación clara con metformin HCl y riesgo de defectos importantes de nacimiento o de aborto espontáneo [consulte Datos]. Existen riesgos para la madre y para el feto asociados a la diabetes mal controlada durante el embarazo [consulte Consideraciones clínicas].

En estudios con animales jóvenes, se observaron dilataciones tubulares y pélvicas renales adversas no reversibles en ratas cuando se administró canagliflozin durante un período de desarrollo renal correspondiente al final del segundo y tercer trimestre del embarazo humano, con una exposición 0.5 veces la dosis clínica de 300 mg, según el AUC. No se observaron efectos adversos de desarrollo cuando se administró metformin HCl a ratas Sprague Dawley y conejas preñadas durante el período de organogénesis en dosis de hasta 2 y 6 veces la dosis clínica de 2,000 mg, respectivamente, según el área de superficie corporal (consulte Datos).

El riesgo por antecedentes estimado de defectos importantes de nacimiento es de 6 % a 10 % en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA_{1C} >7 y es, según los informes, de hasta el 20 % al 25 % en mujeres con una HbA_{1C} >10. Se desconoce el riesgo por antecedentes estimado de aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo en embarazos identificados clínicamente es de 2 % a 4 % y de 15 % a 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno o embrionario/fetal asociado con enfermedades

La diabetes mal controlada durante el embarazo aumenta el riesgo materno de padecer cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro y complicaciones en el parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo de que el feto sufra defectos importantes de nacimiento, muerte fetal y morbilidad relacionada con macrosomía.

Datos

Datos en seres humanos

Los datos de estudios poscomercialización publicados no han informado una asociación clara con metformin HCl y defectos importantes de nacimiento, aborto espontáneo o resultados maternos y fetales adversos cuando se administra metformin HCl durante el embarazo. Sin embargo, estos estudios no pueden establecer definitivamente la ausencia de cualquier riesgo asociado a la metformin debido a las limitaciones metodológicas, incluido el pequeño tamaño de la muestra y la inconsistencia de los grupos de comparación.

Datos en animales

Canagliflozin

Las dosis de canagliflozin que se administraron directamente a ratas jóvenes desde el día posnatal (DPN) 21 hasta DPN 90 a dosis de 4, 20, 65 o 100 mg/kg aumentaron el peso de los riñones y produjeron un aumento dependiente de la dosis en la incidencia y la gravedad de la dilatación tubular renal y pélvica renal, a todos los niveles de dosis. La exposición en la dosis más baja fue mayor o igual a 0.5 veces la dosis clínica de 300 mg, según el AUC. Estos resultados se produjeron con la exposición al medicamento durante períodos de desarrollo renal en ratas que corresponden al final del segundo y el tercer trimestre de desarrollo renal humano. Las dilataciones pélvicas renales observadas en animales jóvenes no se revirtieron completamente dentro del período de recuperación de 1 mes.

En estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos, se administró canagliflozin durante intervalos que coinciden con el primer trimestre de organogénesis en seres humanos. No se observaron toxicidades del desarrollo independientes de la toxicidad materna cuando se administró canagliflozin en dosis de hasta 100 mg/kg en ratas preñadas y 160 mg/kg en conejas preñadas durante la organogénesis embrionaria o durante un estudio en el que se administraron dosis a ratas maternas desde el día de gestación (DG) 6 hasta el día posnatal (DPN) 21. Esto generó exposiciones de hasta aproximadamente 19 veces la dosis clínica de 300 mg, según el AUC.

Metformin HCl

La metformin HCl no provocó efectos adversos en el desarrollo cuando se administró a ratas Sprague Dawley y conejas preñadas hasta 600 mg/kg/día durante el período de organogénesis. Esto representa una exposición de aproximadamente 2 y 6 veces una dosis clínica de 2,000 mg basada en la superficie corporal (mg/m^2) para ratas y conejos, respectivamente.

Canagliflozin y metformin HCl

No se observaron efectos adversos de desarrollo cuando se coadministró canagliflozin y metformin HCl en ratas preñadas durante el período de organogénesis en exposiciones de hasta 11 y 13 veces, respectivamente, la dosis clínica de 300 mg y 2,000 mg de canagliflozin y metformin HCl según el AUC.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No existe información acerca de la presencia de INVOKAMET, INVOKAMET XR o canagliflozin en la leche materna, acerca de los efectos en los lactantes ni de los efectos en la producción de leche. Estudios publicados limitados informan que la metformin está presente en la leche materna [*consulte Datos*]. Sin embargo, existe información suficiente acerca de los efectos de metformin HCl en el lactante y no hay información disponible acerca de los efectos de metformin HCl en la producción de leche. La canagliflozin está presente en la leche de las ratas lactantes [*consulte Datos*]. Como la maduración del riñón humano se produce *en el útero* y durante los primeros 2 años de vida cuando puede producirse la exposición a la lactancia, puede existir riesgo para el riñón humano en desarrollo.

Debido a las probabilidades de reacciones adversas graves en lactantes, advierta a las mujeres que no se recomienda el consumo de INVOKAMET o INVOKAMET XR si están amamantando.

Datos

Los estudios clínicos de lactancia publicados informan que la metformin está presente en la leche materna, lo que dio lugar a dosis de lactantes aproximadas de 0.11 % a 1 % de la dosis ajustada según el peso materno y una tasa leche/plasma de entre 0.13 y 1. Sin embargo, los estudios no estaban diseñados para establecer de manera definitiva el riesgo del consumo de metformin HCl durante la lactancia debido al tamaño menor de las muestras y a los datos limitados de eventos adversos que se recopilaban en bebés.

La canagliflozin radiomarcada que se administró a ratas lactantes en el día 13 luego del parto estaba presente en una relación de leche/plasma de 1.40, lo que indica que canagliflozin y sus metabolitos se transfieren a la leche en una concentración comparable con la presente en el plasma. Las ratas jóvenes expuestas directamente a la canagliflozin mostraron un riesgo para el desarrollo del riñón (dilatación tubular y de la pelvis renal) durante la maduración.

8.3 Hombres y mujeres con capacidad reproductiva

Hable con las mujeres premenopáusicas acerca de las probabilidades de embarazo no deseado, dado que el tratamiento con metformin HCl puede causar ovulación en algunas mujeres con anovulación.

8.4 Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de INVOKAMET e INVOKAMET XR como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes pediátricos a partir de 10 años con diabetes mellitus tipo 2.

El uso de INVOKAMET e INVOKAMET XR para esta indicación está respaldado por la evidencia de un ensayo doble ciego controlado con placebo de canagliflozin, de 52 semanas de duración, en 171 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 10 y 17 años con diabetes mellitus tipo 2 y en un estudio farmacocinético pediátrico [ver *Farmacología Clínica* (12.3) y *Estudios Clínicos* (14.2)]. El perfil de seguridad de los pacientes pediátricos tratados con canagliflozin fue similar al observado en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

El uso de INVOKAMET e INVOKAMET XR para esta indicación también está respaldado por la evidencia de ensayos adecuados y bien controlados de comprimidos de metformin HCl de liberación inmediata en adultos con datos adicionales de un ensayo clínico controlado con comprimidos de metformin HCl de liberación inmediata en pacientes pediátricos de 10 a 16 años con diabetes mellitus tipo 2, y datos farmacocinéticos con comprimidos de metformin HCl de liberación prolongada en adultos [véanse *Farmacología clínica* (12.3) y *Estudios clínicos* (14.1, 14.2)]. En el ensayo clínico con pacientes pediátricos que recibieron comprimidos de metformin HCl de liberación inmediata, las reacciones adversas con comprimidos de metformin HCl de liberación inmediata fueron similares a las descritas en adultos [ver *Reacciones adversas* (6.1)].

No se ha establecido la seguridad y eficacia de INVOKAMET o INVOKAMET XR para el control glucémico en pacientes pediátricos menores de 10 años con diabetes mellitus tipo 2.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de INVOKAMET o INVOKAMET XR en pacientes pediátricos en los siguientes casos:

- para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos graves (muerte cardiovascular, infarto del miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida (ECV);
- para reducir el riesgo de nefropatía terminal (ERT), duplicación de la creatinina sérica, muerte cardiovascular (CV) y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética con albuminuria superior a 300 mg/día.

8.5 Uso geriátrico

INVOKAMET e INVOKAMET XR

Debido a que se pueden dar alteraciones de la función renal después de iniciar el tratamiento con canagliflozin, a que metformin se excreta principalmente por el riñón y a que el envejecimiento se puede asociar con una disminución de la función renal, se debe monitorear la función renal con mayor frecuencia después de iniciar el tratamiento con INVOKAMET o

INVOKAMET XR en ancianos y luego ajustar la dosis según la función renal [*consulte Posología y forma de administración (2.4) y Advertencias y precauciones (5.1, 5.4)*].

Canagliflozin

En 13 ensayos clínicos de canagliflozin, 2,294 pacientes de 65 años de edad y mayores, y 351 pacientes de 75 años de edad y mayores estuvieron expuestos a canagliflozin. De estos pacientes, 1,534 pacientes de 65 años o más y 196 pacientes mayores de 75 años fueron expuestos a la combinación de canagliflozin y metformin HCl [*consulte Estudios clínicos (14.1)*]. Los pacientes de 65 años o más tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con una reducción del volumen intravascular con canagliflozin (como hipotensión, mareo postural, hipotensión ortostática, síncope y deshidratación), particularmente con la dosis diaria de 300 mg, en comparación con los pacientes más jóvenes; se observó un aumento más prominente en la incidencia en los pacientes de 75 años de edad o mayores [*consulte Posología y forma de administración (2.1) y Reacciones adversas (6.1)*]. Se observaron reducciones menores en HbA_{1C} con canagliflozin respecto al placebo en los pacientes mayores (65 años o más; -0.61 % con canagliflozin 100 mg y -0.74 % con canagliflozin 300 mg en relación con el placebo) en comparación con los pacientes más jóvenes (-0.72 % con canagliflozin 100 mg y -0.87 % con canagliflozin 300 mg respecto al placebo).

Metformin HCl

Los ensayos clínicos controlados de metformin HCl no incluyeron un número suficiente de pacientes de edad avanzada para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes, aunque otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los jóvenes. La dosis inicial y de mantenimiento de metformin HCl debe ser conservadora en pacientes de edad avanzada, debido al potencial para disminuir la función renal en esta población. Cualquier ajuste de la dosis debe basarse en una evaluación cuidadosa de la función renal [*consulte Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.4) y Farmacología clínica (12.3)*].

8.6 Insuficiencia renal

Canagliflozin

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de canagliflozin para el control glucémico en un ensayo que incluyó pacientes adultos con insuficiencia renal moderada (eGFR de 30 a menos de 50 ml/min/1.73 m²). Estos pacientes tuvieron menos eficacia glucémica general, y los pacientes tratados con 300 mg por día de canagliflozin tuvieron aumentos en el potasio en suero, que fueron transitorios y similares para el final del ensayo. Los pacientes con insuficiencia renal que usan canagliflozin para el control glucémico también pueden tener más probabilidades de experimentar hipotensión y correr un mayor riesgo de lesión renal aguda [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

Los ensayos de eficacia y seguridad con canagliflozin no inscribieron a pacientes adultos con ERT en diálisis o pacientes con eGFR inferior a 30 ml/min/1.73 m² [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

Metformin HCl

La metformin se excreta sustancialmente por el riñón, y el riesgo de acumulación de metformin y acidosis láctica aumenta con el grado de insuficiencia renal. INVOKAMET o INVOKAMET XR está contraindicado en insuficiencia renal grave (eGFR inferior a 30 ml/min/1.73 m²) o en pacientes en diálisis [consulte *Posología y forma de administración* (2.4), *Contraindicaciones* (4), *Advertencias y precauciones* (5.1) y *Farmacología clínica* (12.3)].

8.7 Insuficiencia hepática

El uso de metformin HCl en pacientes con insuficiencia hepática se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica. INVOKAMET o INVOKAMET XR no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)].

10 SOBREDOSIS

Se produjo sobredosis de metformin HCl, incluida la ingesta de cantidades superiores a 50 gramos. Se informó hipoglucemia en aproximadamente el 10 % de los casos, pero no se estableció una asociación causal con el uso de metformin HCl. Se informó acidosis láctica en aproximadamente el 32 % de los casos de sobredosis de metformin HCl [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)].

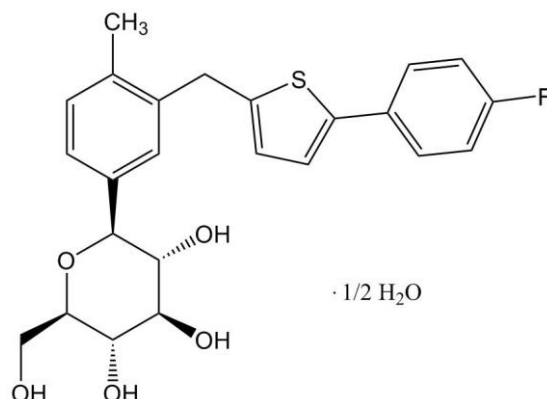
En caso de sobredosis con INVOKAMET o INVOKAMET XR, póngase en contacto con la línea de Ayuda Toxicológica (1-800-222-1222) o con un médico toxicólogo para obtener recomendaciones adicionales sobre el tratamiento de la sobredosis. Emplear las medidas de apoyo habituales (por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, realizar un seguimiento clínico e instituir tratamiento de apoyo) según lo requiera el estado clínico del paciente. La eliminación de canagliflozin fue insignificante durante una sesión de 4 horas de hemodiálisis. No se espera que la canagliflozin sea dializable mediante diálisis peritoneal. La metformin es dializable con una depuración de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser útil en parte para la eliminación de metformin acumulada de pacientes en quienes se sospecha sobredosis de INVOKAMET o INVOKAMET XR.

11 DESCRIPCIÓN

INVOKAMET® (comprimidos de liberación inmediata de canagliflozin y metformin HCl) e INVOKAMET® XR (comprimidos de liberación prolongada de canagliflozin y metformin HCl) contienen canagliflozin y metformin HCl.

Canagliflozin

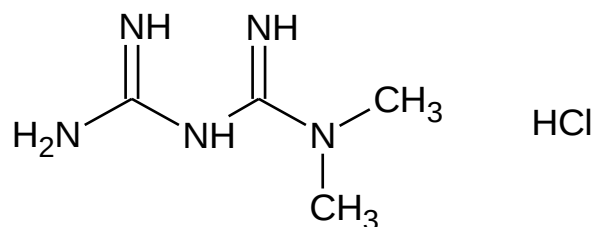
La canagliflozin es un inhibidor del SGLT2, el transportador responsable de la reabsorción de la mayor parte de glucosa filtrada por el riñón. La canagliflozin se conoce químicamente como (1 S)-1.5-anhidro-1-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol hemihidrato y su fórmula y peso molecular son $C_{24}H_{25}FO_5S \cdot \frac{1}{2} H_2O$ y 453.53, respectivamente. La fórmula estructural de la canagliflozin es:



La canagliflozin es prácticamente insoluble en medios acuosos con un pH de 1.1 a 12.9.

Metformin HCl

La metformin HCl es un biguanida conocido químicamente como HCl de 1.1-dimetilbiguanida y su fórmula y peso molecular es $C_4H_{11}N_5 \bullet HCl$ y 165.62, respectivamente. La fórmula estructural para la metformin HCl es:



INVOKAMET e INVOKAMET XR

INVOKAMET o INVOKAMET XR se presentan en forma de comprimidos recubiertos para administración oral. Cada comprimido de 50 mg/500 mg y comprimido de 50 mg/1,000 mg contiene 51 mg de canagliflozin equivalente a 50 mg canagliflozin (anhidro) y 500 mg o 1,000 mg de metformin HCl (equivalente a metformin 389.93 mg y 779.86 mg, respectivamente).

Cada comprimido de 150 mg/500 mg y comprimido de 150 mg/1,000 mg contiene 153 mg de canagliflozin equivalente a 150 mg canagliflozin (anhidro) y 500 mg o 1,000 mg de metformin HCl (equivalente a metformin 389.93 mg y 779.86 mg, respectivamente).

INVOKAMET contiene los siguientes componentes inactivos: croscarmelosa sódica (E468), hipromelosa, estearato de magnesio (E572) y celulosa microcristalina (E460[i]). El estearato de magnesio es de origen vegetal. Los comprimidos están acabados con un revestimiento disponible comercialmente compuesto por los siguientes componentes inactivos: macrogol/PEG3350 (E1521), alcohol polivinílico (E1203) (parcialmente hidrolizado), talco (E553b), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172) (comprimidos de 50 mg/1,000 mg y 150 mg/500 mg únicamente), óxido de hierro rojo (E172) (comprimidos de 50 mg/1,000 mg, 150 mg/500 mg y 150 mg/1,000 mg únicamente) y óxido de hierro negro (E172) (comprimidos de 150 mg/1,000 mg únicamente).

INVOKAMET XR contiene los siguientes componentes inactivos: croscarmelosa de sodio (E468), hidroxipropilcelulosa (E463), hipromelosa, lactosa anhidra, estearato de magnesio (E572) (de origen vegetal), celulosa microcristalina (E460[i]), óxido de polietileno y celulosa microcristalina silicificada (comprimidos de 50 mg/500 mg y 50 mg/1,000 mg únicamente). Los comprimidos están acabados con un revestimiento disponible comercialmente compuesto por los siguientes componentes inactivos: contiene macrogol/PEG3350 (E1521), alcohol polivinílico (E1203) (parcialmente hidrolizado), talco (E553b), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro negro (E172) (comprimidos de 50 mg/1,000 mg y 150 mg/1,000 mg, únicamente).

Los comprimidos de INVOKAMET XR contienen canagliflozin de liberación inmediata y metformin HCl de liberación prolongada. Cada comprimido de dos capas se comprime a partir de dos granulados separados, uno para cada componente activo del comprimido, y se termina con un recubrimiento. La capa de liberación prolongada de metformin HCl se basa en una matriz polimérica que controla la liberación del fármaco por difusión pasiva a través de la matriz hinchada en combinación con la erosión del comprimido.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Canagliflozin

El SGLT2, expresado en los túbulos renales proximales, es responsable de la mayoría de la reabsorción de la glucosa filtrada a partir del lumen tubular. La canagliflozin es un inhibidor de SGLT2. Mediante la inhibición de SGLT2, la canagliflozin reduce la reabsorción de la glucosa filtrada y disminuye el umbral renal para la glucosa (RT_G), y por lo tanto aumenta la excreción urinaria de la glucosa (EUG).

La canagliflozin aumenta la entrega 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.

Metformin HCl

La metformin HCl es un agente antihiper glucémico que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, al disminuir la glucosa plasmática basal y postprandial. La metformin HCl disminuye la producción de glucosa hepática, disminuye la absorción intestinal de la glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina mediante el aumento de la captación y la utilización de la glucosa periférica. Con el tratamiento con metformin, la secreción de insulina permanece inalterada, mientras que los niveles de insulina en ayunas y la respuesta de la insulina plasmática a lo largo del día pueden disminuir.

12.2 Farmacodinámica

Canagliflozin

Después de dosis orales únicas y múltiples de canagliflozin en pacientes adultos con diabetes tipo 2, se observaron disminuciones dependientes de la dosis en el RT_G y aumentos de la excreción urinaria de la glucosa. A partir de un valor inicial del RT_G de aproximadamente 240 mg/dl, canagliflozin a 100 mg y 300 mg una vez al día suprimió el RT_G durante todo el período de 24 horas. Los datos de dosis orales únicas de canagliflozin en voluntarios sanos indican que, en promedio, la elevación de la excreción urinaria de glucosa se acerca al valor inicial en aproximadamente 3 días para dosis de hasta 300 mg una vez al día. La supresión máxima de la media del RT_G en el período de 24 horas se observó con la dosis diaria de 300 mg a aproximadamente 70 a 90 mg/dl en pacientes con diabetes tipo 2 en los ensayos de fase 1. Las reducciones en el RT_G produjeron aumentos medios en la EUG de aproximadamente 100 g/día en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con 100 mg o 300 mg de canagliflozin. El RT_G medio de 24 horas en estado estable fue similar luego de regímenes de dosis de una vez al día y dos veces al día a la misma dosis diaria total de 100 mg o 300 mg. En pacientes con diabetes tipo 2 que recibieron 100 a 300 mg una vez al día durante un período de dosis de 16 días, se observaron reducciones en el RT_G y aumentos de la excreción de glucosa urinaria durante el período de dosis. En este ensayo, la glucosa plasmática disminuyó dependiendo de la dosis en el primer día de la dosis.

Electrofisiología cardíaca

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con comparador activo, cruzado de 4 vías, se administró a 60 sujetos adultos sanos una dosis oral única de canagliflozin 300 mg, canagliflozin 1,200 mg (4 veces la dosis máxima recomendada), moxifloxacina y el placebo. No se observaron cambios significativos en el intervalo QTc, ya sea con la dosis recomendada de 300 mg o con la dosis de 1,200 mg.

12.3 Farmacocinética

INVOKAMET

La administración de la combinación de INVOKAMET 150 mg/1,000 mg en dosis fijas con alimentos no se alteró en la exposición general de canagliflozin. No hubo cambios en el AUC de metformin; sin embargo, la concentración plasmática máxima media de metformin disminuyó un 16 % cuando se administró con alimentos. Se observó un retraso en el tiempo hasta la

concentración plasmática máxima de ambos componentes (un retraso de 2 horas para canagliflozin y de 1 hora para metformin) en condiciones de alimentación. No es probable que estos cambios sean clínicamente significativos.

INVOKAMET XR

Tras la administración de INVOKAMET XR comprimidos con un desayuno rico en grasas, la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) y la exposición total (AUC) de canagliflozin no se alteraron en relación con la dosis en ayunas. Sin embargo, el AUC de metformin aumentó aproximadamente un 61 % y la $C_{\text{máx}}$ aumentó aproximadamente un 13 %.

Canagliflozin

La farmacocinética de la canagliflozin es esencialmente similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Después de la administración oral de dosis única de canagliflozin 100 mg y 300 mg, las concentraciones plasmáticas máximas (mediana de $T_{\text{máx}}$) de canagliflozin se produce dentro de 1 a 2 horas después de la dosis. La concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) plasmática y el AUC de canagliflozin aumentaron de manera proporcional a la dosis de 50 mg a 300 mg. La semivida terminal aparente ($t_{1/2}$) fue de 10.6 horas y 13.1 horas para las dosis de 100 mg y 300 mg, respectivamente. El estado estable se alcanzó después de 4 a 5 días de la dosis de una vez al día de canagliflozin 100 mg a 300 mg. La canagliflozin no muestra una farmacocinética dependiente del tiempo y se acumula en el plasma hasta un 36 % después de dosis múltiples de 100 mg y 300 mg. La exposición sistémica al medio (AUC) en estado estable fue similar luego de regímenes de dosis de una vez al día y dos veces al día a la misma dosis diaria total de 100 mg o 300 mg.

Absorción

Canagliflozin

La biodisponibilidad oral absoluta media de canagliflozin es aproximadamente del 65 %.

Metformin HCl

La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de metformin HCl 500 mg administrada en condiciones de ayuno es de aproximadamente del 50 % al 60 %. Los ensayos que utilizan dosis orales únicas de metformin HCl 500 a 1,500 mg, y 850 a 2,550 mg, indican que hay una falta de proporcionalidad de la dosis con dosis crecientes, que se debe a la disminución de la absorción en lugar de una alteración en la eliminación.

Luego de una dosis oral única de 1,000 mg de metformin HCl comprimidos de liberación prolongada (dos comprimidos de 500 mg) después de una comida, el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de metformin ($T_{\text{máx}}$) se logra aproximadamente a las 7 a 8 horas. Tanto en ensayos de dosis única como de dosis múltiples en sujetos sanos, la posología de 1,000 mg (dos comprimidos de 500 mg) una vez al día produce una $C_{\text{máx}}$ del 35 % o superior, de metformin en relación con la liberación inmediata administrada como 500 mg dos veces al día sin ningún cambio en la exposición sistémica general, medida por el AUC.

Distribución

Canagliflozin

El volumen de estado estable medio de distribución de canagliflozin después de una única infusión intravenosa en personas sanas fue de 83.5 l, lo que sugiere una amplia distribución en los tejidos. La canagliflozin se une extensamente a las proteínas en el plasma (99 %), principalmente a la albúmina. La unión a proteínas es independiente de las concentraciones plasmáticas de la canagliflozin. La unión a proteínas plasmáticas no se altera de manera significativa en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Metformin HCl

El volumen de distribución aparente (V/F) de metformin después de dosis orales únicas de comprimidos de liberación prolongada de metformin HCl 850 mg promedió de 654 ± 358 l. La metformin tiene una unión insignificante a las proteínas plasmáticas, a diferencia de las sulfonilureas, que tienen una unión a las proteínas plasmáticas de más del 90 %. La metformin se reparte en los eritrocitos, probablemente en función del tiempo.

Metabolismo

Canagliflozin

La O-glucuronidación es la principal vía de eliminación metabólica de canagliflozin, la cual se glucuroniza principalmente por UGT1A9 y UGT2B4 a dos metabolitos O-glucurónidos inactivos. El metabolismo mediado por CYP3A4 (oxidativo) de canagliflozin es mínimo (aproximadamente el 7 %) en los seres humanos.

Metformin HCl

Los ensayos de dosis única intravenosa en sujetos normales demuestran que metformin se excreta sin cambios en la orina y no se somete a metabolismo hepático (no se han identificado metabolitos en humanos) ni excreción biliar.

Excreción

Canagliflozin

Tras la administración de una dosis oral única [^{14}C] de canagliflozin en sujetos sanos, el 41.5 %, 7.0 % y el 3.2 % de la dosis radiactiva administrada se recuperó en las heces como canagliflozin, un metabolito hidroxilado, y un metabolito O-glucurónido, respectivamente. La circulación enterohepática de canagliflozin fue insignificante.

Aproximadamente el 33 % de la dosis radiactiva administrada se excretó en la orina, principalmente como metabolitos O-glucurónidos (30.5 %). Menos del 1 % de la dosis se excretó como canagliflozin sin cambios en la orina. La eliminación renal de las dosis de canagliflozin 100 mg y 300 mg osciló entre 1.30 y 1.55 ml/min.

La eliminación sistémica media de canagliflozin fue de aproximadamente 192 ml/min en sujetos sanos después de la administración intravenosa.

Metformin HCl

La depuración renal es aproximadamente 3.5 veces mayor que la depuración de creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la principal vía de eliminación de metformin. Después de la administración oral, aproximadamente el 90 % del fármaco absorbido se elimina por vía renal dentro de las primeras 24 horas, con una semivida de eliminación plasmática de aproximadamente 6.2 horas. En la sangre, la semivida de eliminación es de aproximadamente 17.6 horas, lo que sugiere que la masa de eritrocitos puede ser un compartimiento de distribución.

Poblaciones específicas

No se realizaron ensayos que caracterizan a la farmacocinética de canagliflozin y metformin después de la administración de INVOKAMET o INVOKAMET XR en pacientes con insuficiencia renal y hepática. A continuación, se describen los componentes individuales de esta población de pacientes.

Pacientes pediátricos

Canagliflozin

Se investigaron la farmacocinética y la farmacodinámica de la canagliflozin en pacientes pediátricos de 10 años o más con diabetes mellitus de tipo 2. La administración oral de canagliflozin a 100 mg y 300 mg dio lugar a exposiciones y respuestas coherentes con las encontradas en pacientes adultos.

Metformin HCl

Tras la administración de un único comprimido oral de metformin 500 mg de liberación inmediata junto con alimentos, las medias geométricas de metformin $C_{\text{máx}}$ y AUC difirieron menos del 5 % entre pacientes pediátricos diabéticos de tipo 2 (12-16 años de edad) y adultos sanos emparejados por sexo y peso (20-45 años de edad), todos ellos con función renal normal.

Pacientes con insuficiencia renal

Canagliflozin

Un estudio abierto de dosis única evaluó la farmacocinética de canagliflozin 200 mg en sujetos adultos con diversos grados de insuficiencia renal (clasificado mediante la fórmula MDRD-eGFR) en comparación con sujetos sanos.

La insuficiencia renal no afectó la $C_{\text{máx}}$ de canagliflozin. En comparación con sujetos adultos sanos (N=3; eGFR mayor o igual a 90 ml/min/1.73 m²), el AUC plasmática de canagliflozin se incrementó en aproximadamente un 15 %, 29 % y 53 % en sujetos con insuficiencia renal leve (N=10), moderada (N=9) y grave (N=10), respectivamente, (eGFR de 60 a menos de 90, 30 a menos de 60, y de 15 a menos de 30 ml/min/1.73 m², respectivamente), pero fue similar para sujetos con ERT (N=8) y sujetos sanos. Los aumentos en el AUC de canagliflozin de esta magnitud no se consideran clínicamente relevantes. La respuesta farmacodinámica de

disminución de glucosa a canagliflozin disminuye con el aumento de la gravedad de la insuficiencia renal [consulte *Contraindicaciones (4)* y *Advertencias y precauciones (5.4)*].

La eliminación de canagliflozin por medio de la hemodiálisis fue insignificante.

Metformin HCl

En pacientes con función renal disminuida, la semivida del plasma y la sangre de metformin se prolonga y la eliminación renal disminuye [consulte *Contraindicaciones (4)* y *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Tras la administración de una dosis única de 500 mg de metformin HCl comprimidos de liberación prolongada en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (según la depuración de creatinina medida), la depuración oral y renal de metformin disminuyó en un 33 % y un 50 % y un 16 % y 53 %, respectivamente [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*]. La exposición máxima y sistémica de metformin fue un 27 % y 61 % mayor, respectivamente, en pacientes con insuficiencia renal leve y 74 % y 2.36 veces mayor en pacientes con insuficiencia renal moderada en comparación con sujetos sanos [consulte *Contraindicaciones (4)* y *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Pacientes con insuficiencia hepática

Canagliflozin

En relación con los sujetos adultos con función hepática normal, los cocientes medios geométricos para la $C_{\text{máx}}$ y el AUC_{∞} de canagliflozin fueron del 107 % y 110 %, respectivamente, en sujetos con Child-Pugh clase A (insuficiencia hepática leve) y 96 % y 111 %, respectivamente, en sujetos con Child-Pugh clase B (insuficiencia hepática moderada) tras la administración de una dosis única de canagliflozin 300 mg.

Estas diferencias no se consideran clínicamente significativas. No hay experiencia clínica en pacientes adultos con insuficiencia hepática (grave) Child-Pugh clase C [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Metformin HCl

No se realizaron ensayos farmacocinéticos de comprimidos de metformin HCl en pacientes con insuficiencia hepática [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Efectos farmacocinéticos de la edad, índice de masa corporal (IMC)/peso, sexo y raza

Canagliflozin

Conforme al análisis de farmacocinética poblacional con datos recogidos de 1,526 sujetos adultos, la edad, el índice de masa corporal (IMC)/peso, el sexo y la raza no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de canagliflozin [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

Metformin HCl

Los parámetros farmacocinéticos de metformin no difirieron significativamente entre los sujetos normales y los pacientes con diabetes tipo 2 cuando se analizaron en función del sexo.

No se han realizado ensayos sobre los parámetros farmacocinéticos de metformin en función de la raza.

Canagliflozin

La edad no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de canagliflozin según un análisis farmacocinético poblacional [*consulte Reacciones adversas (6.1) y Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

Metformin HCl

Los datos limitados de ensayos farmacocinéticos controlados de comprimidos de metformin HCl en sujetos sanos de edad avanzada indican que la eliminación plasmática total de metformin disminuye, la semivida se prolonga y la $C_{\text{máx}}$ se incrementa, en comparación con sujetos jóvenes sanos. A partir de estos datos, parece que el cambio en la farmacocinética de metformin con el envejecimiento se justifica principalmente por un cambio en la función renal [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.4) y Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

Estudios de interacción farmacológica

INVOKAMET e INVOKAMET XR

No se han realizado ensayos de interacciones farmacológicas farmacocinéticas con INVOKAMET o INVOKAMET XR; sin embargo, este tipo de ensayos se realizaron con canagliflozin y metformin HCl como componentes individuales.

La coadministración de dosis múltiples de canagliflozin (300 mg) y metformin HCl (2,000 mg) una vez al día no alteró significativamente la farmacocinética de canagliflozin o de metformin en sujetos sanos.

Canagliflozin

Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas

La canagliflozin no indujo la expresión de enzimas CYP450 (3A4, 2C9, 2C19, 2B6 y 1A2) en hepatocitos humanos cultivados. La canagliflozin no inhibió las isoenzimas CYP450 (1A2, 2A6, 2C19, 2D6 o 2E1) e inhibió débilmente CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4 según los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos. La canagliflozin es un inhibidor débil de P-gp.

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

Evaluación in vivo de las interacciones farmacológicas

Tabla 9: Efecto del medicamento coadministrado en exposiciones sistémicas de canagliflozin

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado*	Dosis de canagliflozin*	Relación media geométrica (Relación con/sin medicamento coadministrado) Sin efecto = 1.0	
			AUC [†] (IC del 90 %)	C _{máx} (IC del 90 %)
Consulte Interacciones farmacológicas (7) para conocer la relevancia clínica de lo siguiente:				
Rifampin	600 mg QD por 8 días	300 mg	0.49 (0.44; 0.54)	0.72 (0.61; 0.84)
No es necesario ajustar la dosis de canagliflozin en los siguientes casos:				
Cyclosporine	400 mg	300 mg QD por 8 días	1.23 (1.19; 1.27)	1.01 (0.91; 1.11)
Ethinyl estradiol y levonorgestrel	0.03 mg de etinilestradiol y 0.15 mg de levonorgestrel	200 mg QD por 6 días	0.91 (0.88; 0.94)	0.92 (0.84; 0.99)
Hydrochlorothiazide	25 mg QD por 35 días	300 mg QD por 7 días	1.12 (1.08; 1.17)	1.15 (1.06; 1.25)
Metformin HCl	2,000 mg	300 mg QD por 8 días	1.10 (1.05; 1.15)	1.05 (0.96; 1.16)
Probenecid	500 mg BID por 3 días	300 mg QD por 17 días	1.21 (1.16; 1.25)	1.13 (1.00; 1.28)

* Dosis única a menos que se indique lo contrario

† AUC_{inf} para medicamentos administrados como dosis única y AUC_{24 h} para medicamentos administrados como dosis múltiples

QD = una vez al día; BID = dos veces al día

Tabla 10: Efecto de la canagliflozin sobre la exposición sistémica a medicamentos coadministrados

Co-Administered Drug	Dosis del medicamento coadministrado*	Dose of Canagliflozin*	Geometric Mean Ratio (Relación con/sin medicamento coadministrado) No Effect = 1.0		
				AUC [†] (IC del 90 %)	C _{max} (IC del 90 %)
Consulte Interacciones farmacológicas (7) para conocer la relevancia clínica de lo siguiente:					
Digoxin	0.5 mg QD el primer día y luego 0.25 mg QD por 6 días	300 mg QD durante 7 días	Digoxin	1.20 (1.12; 1.28)	1.36 (1.21; 1.53)
No se requiere ajuste de dosis del medicamento coadministrado para los siguientes:					
Acetaminophen	1,000 mg	300 mg BID por 25 días	Acetaminophen	1.06 [‡] (0.98; 1.14)	1.00 (0.92; 1.09)
Ethinyl estradiol y levonorgestrel	0.03 mg ethinyl estradiol and 0.15 mg levonorgestrel	200 mg QD for 6 days	Ethinyl estradiol	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)

Glyburide	1.25 mg	200 mg QD for 6 days	Glyburide	1.02 (0.98; 1.07)	0.93 (0.85; 1.01)
			3-cis-hydroxy-glyburide	1.01 (0.96; 1.07)	0.99 (0.91; 1.08)
			4-trans-hydroxy-glyburide	1.03 (0.97; 1.09)	0.96 (0.88; 1.04)
Hydrochlorothiazide	25 mg QD por 35 días	300 mg QD for 7 days	Hydrochlorothiazide	0.99 (0.95; 1.04)	0.94 (0.87; 1.01)
Metformin HCl	2,000 mg	300 mg QD for 8 days	Metformin	1.20 (1.08; 1.34)	1.06 (0.93; 1.20)
Simvastatin	40 mg	300 mg QD for 7 days	Simvastatin	1.12 (0.94; 1.33)	1.09 (0.91; 1.31)
			simvastatin acid	1.18 (1.03; 1.35)	1.26 (1.10; 1.45)
Warfarin	30 mg	300 mg QD por 12 días	(R)-warfarin	1.01 (0.96; 1.06)	1.03 (0.94; 1.13)
			(S)-warfarin	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 medicamentos administrados como dosis única y AUC24 h para medicamentos administrados como dosis múltiples

‡ AUC_{0-12 h}

QD = una vez al día; BID = dos veces al día; INR = cociente internacional normalizado

Metformin HCl

Tabla 11: Efecto de los medicamentos coadministrados sobre las exposiciones sistémicas a metformin plasmática

Co-Administered Drug	Dosis del medicamento coadministrado*	Dosis de metformin HCl*	Geometric Mean Ratio (Relación con/sin medicamento coadministrado) Sin efecto = 1.00	
			AUC [†]	C _{max}
No es necesario un ajuste de dosis en los siguientes casos:				
Glyburide	5 mg	500 mg [‡]	0.98 [§]	0.99 [§]
Furosemide	40 mg	850 mg	1.09 [§]	1.22 [§]
Nifedipine	10 mg	850 mg	1.16	1.21
Propranolol	40 mg	850 mg	0.90	0.94
Ibuprofen	400 mg	850 mg	1.05 [§]	1.07 [§]
Los medicamentos que se eliminan por secreción tubular renal aumentan la acumulación de metformin [consulte Advertencias y precauciones (5) e Interacciones farmacológicas (7)]				
Cimetidine	400 mg	850 mg	1.40	1.61
Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden causar acidosis metabólica [consulte Advertencias y precauciones (5) e Interacciones farmacológicas (7)]				
Topiramate [¶]	100 mg	500 mg	1.25 [#]	1.18

* Dosis única a menos que se indique lo contrario

† AUC = AUC_{0-∞}

‡ metformin HCl comprimidos de liberación prolongada 500 mg

§ Ratio de medias aritméticas

¶ Estudio con voluntarios sanos en estado estable con topiramato 100 mg cada 12 horas y metformin 500 mg cada 12 horas durante 7 días. Estudio realizado para evaluar únicamente la farmacocinética

AUC en estado estable 0-12h

Tabla 12: Efecto de metformin HCl en exposiciones sistémicas al medicamento coadministrado

Co-Administered Drug	Dosis del medicamento coadministrado*	Dosis de metformin HCl*	Geometric Mean Ratio (Relación con/sin medicamento coadministrado) Sin efecto = 1.00	
			AUC [†]	C _{max}
No es necesario un ajuste de dosis en los siguientes casos:				
Glyburide	5 mg	500 mg [‡]	0.78 [§]	0.63 [§]
Furosemide	40 mg	850 mg	0.87 [§]	0.69 [§]
Nifedipine	10 mg	850 mg	1.10 [‡]	1.08
Propranolol	40 mg	850 mg	1.01 [‡]	0.94
Ibuprofen	400 mg	850 mg	0.97 [¶]	1.01 [¶]
Cimetidine	400 mg	850 mg	0.95 [‡]	1.01

* Dosis única a menos que se indique lo contrario

† AUC = AUC_{0-∞}

‡ AUC_{0-24 h} informada

§ Ratio de medias aritméticas, valor p de diferencia <0.05

¶ Ratio de medias aritméticas.

La metformin se une insignificamente a las proteínas plasmáticas y por lo tanto es menos propensa a interactuar con medicamentos con una alta unión a las proteínas, tales como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

INVOKAMET e INVOKAMET XR

No se realizaron estudios en animales con los productos combinados en INVOKAMET o INVOKAMET XR para evaluar la carcinogénesis, mutagénesis o disminución de la fertilidad. Los siguientes datos se basan en los hallazgos en estudios con canagliflozin y metformin HCl individualmente.

Canagliflozin

Carcinogénesis

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

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

Se evidenció un aumento significativo de adenomas tubulares renales y carcinomas en ratas macho y hembra que recibieron dosis de 100 mg/kg, o aproximadamente 12 veces la exposición de una dosis clínica de 300 mg. Además, los feocromocitomas adrenales aumentaron significativamente en los machos y numéricamente en las hembras con dosis de 100 mg/kg.

La malabsorción de hidratos de carbono asociada con altas dosis de canagliflozin se consideró un evento proximal necesario en la aparición de tumores renales y suprarrenales en ratas. Los ensayos clínicos no han demostrado malabsorción de hidratos de carbono en seres humanos a dosis de canagliflozin de hasta 2 veces la dosis clínica recomendada de 300 mg.

Mutagénesis

La canagliflozin no resultó mutagénica con y sin activación metabólica en el ensayo de Ames. La canagliflozin resultó mutagénica en el ensayo *in vitro* de linfoma de ratón, pero no sin activación metabólica. La canagliflozin no resultó mutagénica o clastogénica en un ensayo *in vivo* oral de micronúcleos en ratas y un ensayo *in vivo* Comet oral en ratas.

Metformin HCl

Carcinogenesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas (duración de la posología de 104 semanas) y ratones (duración de la posología de 91 semanas) a dosis de hasta 900 mg/kg/día y 1,500 mg/kg/día, respectivamente. Ambas dosis son aproximadamente 4 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 2,000 mg sobre la base de comparaciones de superficie corporal. No se registró evidencia de carcinogenicidad con metformin HCl ni en ratones machos ni en hembras. Del mismo modo, no se observó potencial tumorigénico con metformin HCl en ratas macho. Hubo, sin embargo, una mayor incidencia de pólipos uterinos estromales benignos en ratas hembra tratadas con 900 mg/kg/día.

Mutagenesis

No hubo evidencia de un potencial mutagénico de metformin HCl en los siguientes ensayos *in vitro*: Prueba de Ames (*S. typhimurium*), prueba de mutación genética (células de linfoma de ratón) o prueba de aberraciones cromosómicas (linfocitos humanos). Los resultados de la prueba en micronúcleos de ratón *in vivo* también fueron negativos.

Disminución de la fertilidad

La canagliflozin no tuvo efectos sobre la capacidad de las ratas para aparearse y reproducirse o mantener una camada con la dosis alta de 100 mg/kg (aproximadamente 14 veces y 18 veces la dosis clínica de 300 mg en machos y hembras, respectivamente), aunque hubo alteraciones menores en algunos parámetros reproductivos (disminución de la velocidad de los espermatozoides, aumento del número de espermatozoides anormales, menos cuerpos lúteos, menos sitios de implantación, y tamaños de camadas más pequeñas) a la dosis más alta administrada.

La fertilidad de ratas macho o hembra no se vio afectada por metformin HCl cuando se administró en dosis de hasta 600 mg/kg/día, que es aproximadamente 3 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos basada en comparaciones de la superficie del cuerpo.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Ensayos de control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2

La eficacia de INVOKAMET e INVOKAMET XR se estableció en ensayos clínicos con canagliflozin en combinación con metformin HCl sola, metformin HCl y sulfonilurea, metformin HCl y sitagliptin, metformin HCl y una tiazolidindiona (por ej., pioglitazone), y metformin HCl e insulina (con o sin otros agentes antihiper glucémicos). La eficacia de canagliflozin se comparó con un inhibidor de la enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) (sitagliptin) y como una terapia combinada complementaria con metformin HCl y sulfonilurea, y una sulfonilurea (glimepiride), ambos como una terapia combinada complementaria con metformin HCl.

Canagliflozin como terapia inicial combinada con metformin HCl de liberación prolongada

Un total de 1,186 pacientes adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con dieta y ejercicios participaron en un ensayo multicéntrico doble ciego de 26 semanas con control activo, de grupos paralelos, de 5 grupos para evaluar la eficacia y la seguridad de la terapia inicial con canagliflozin en combinación con metformin HCl de liberación prolongada. La edad mediana fue de 56 años, el 48 % de los pacientes fueron hombres y la eGFR basal media fue de 87.6 ml/min/1.73 m². La duración mediana de la diabetes fue de 1.6 años y el 72 % de los pacientes nunca antes se había sometido al tratamiento. Luego de completar un período de preinclusión simple ciego de 2 semanas con placebo, se asignó a los pacientes de manera aleatoria a un período de tratamiento doble ciego de 26 semanas en 1 de 5 grupos de tratamiento (Tabla 13). La dosis de metformin HCl de liberación prolongada se inició con 500 mg/día durante la primera semana de tratamiento y luego se incrementó a 1,000 mg/día. Se aumentó la dosis de metformin HCl de liberación prolongada o de placebo equivalente cada 2 a 3 semanas durante las siguientes 8 semanas de tratamiento hasta una dosis diaria máxima de 1,500 mg/día a 2,000 mg/día, según la tolerancia. Cerca del 90 % de los pacientes alcanzó una dosis de 2,000 mg/día.

Al final del tratamiento, el uso de canagliflozin 100 mg y 300 mg en combinación con metformin HCl de liberación prolongada causó una mejora estadísticamente significativa en la HbA_{1C} en comparación con las dosis respectivas de canagliflozin (100 mg y 300 mg) sola o metformin HCl de liberación prolongada sola.

Tabla 13: Resultados del ensayo clínico controlado con principio activo de 26 semanas de canagliflozin solo o canagliflozin como terapia inicial combinada con metformin HCl de liberación prolongada en adultos con diabetes mellitus tipo 2*

Parámetro de eficacia	Metformin HCl de liberación prolongada (N=237)	Canagliflozin 100 mg (N=237)	Canagliflozin 300 mg (N=238)	Canagliflozin 100 mg + metformin HCl de liberación prolongada (N=237)	Canagliflozin 300 mg + metformin HCl de liberación prolongada (N=237)
HbA_{1C} (%)					
Valor inicial (medio)	8.81	8.78	8.77	8.83	8.90
% del cambio	-1.30	-1.37	-1.42	-1.77	-1.78

Tabla 13: Resultados del ensayo clínico controlado con principio activo de 26 semanas de canagliflozin solo o canagliflozin como terapia inicial combinada con metformin HCl de liberación prolongada en adultos con diabetes mellitus tipo 2*

desde los valores iniciales (media ajustada) [¶]					
Diferencia con canagliflozin 10 0 mg (media ajustada) (IC del 95 %) [†]				-0.40 [‡] (-0.59, -0.21)	
Diferencia con canagliflozin 30 0 mg (media ajustada) (IC del 95 %) [†]					-0.36 [‡] (-0.56, -0.17)
Diferencia con metformin HCl d e liberación prolongada (media ajustada) (IC del 95 %) [†]				-0.46 [‡] (-0.66, -0.27)	-0.48 [‡] (-0.67, -0.28)
Porcentaje de pacientes que lograron una HbA_{1c} <7 %	38	34	39	47 ^{§§}	51 ^{§§}

* Población con intención de tratamiento

† Media de mínimos cuadrados ajustada por covariables que incluyen el valor inicial y el factor de estratificación

‡ p ajustado = 0.001

§§ p ajustado <0.05

¶ Hubo 121 pacientes sin datos de eficacia en la semana 26. Los análisis sobre los datos faltantes produjeron resultados compatibles con los que se proporcionan en esta tabla.

Canagliflozin como terapia complementaria combinada con metformin HCl

Un total de 1,284 pacientes adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente en monoterapia con metformin HCl (mayor que o igual a 2,000 mg/día o por lo menos 1,500 mg/día si no tolera la dosis más alta) participaron en un estudio doble ciego, de 26 semanas, controlado con placebo y principio activo para evaluar la eficacia y la seguridad de canagliflozin en combinación con metformin HCl. La edad promedio fue de 55 años, el 47 % de los pacientes eran hombres y la eGFR basal media fue de 89 ml/min/1.73 m². Los pacientes que ya estaban en la dosis de metformin HCl requerida (N=1,009) fueron asignados al azar después de completar un período de preinclusión simple ciego de 2 semanas, con placebo. Los pacientes que tomaban menos de la dosis requerida de metformin HCl o los pacientes que tomaban metformin HCl en combinación con otro agente antihiper glucémico (N=275) fueron cambiados a la monoterapia con metformin HCl (a dosis descritas anteriormente) por al menos 8 semanas antes de entrar en el período de preinclusión simple ciego de 2 semanas, con placebo. Después del período de preinclusión con placebo, los pacientes fueron asignados al azar a canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, sitagliptin 100 mg o placebo, administrados una vez al día como terapia complementaria a metformin HCl.

Al final del tratamiento, canagliflozin 100 mg y 300 mg una vez al día resultó en una mejora estadísticamente significativa en la HbA_{1C} ($p < 0.001$ para ambas dosis) en comparación con el placebo cuando se agrega a metformin HCl. El tratamiento con canagliflozin 100 mg y 300 mg una vez al día también resultó en una mayor proporción de pacientes que alcanzaron una HbA_{1C} inferior al 7 %, en reducciones significativas de la glucosa plasmática en ayunas (GPA), en glucosa posprandial mejorada (GPP) y en reducciones porcentuales del peso corporal en comparación con el placebo cuando se agrega a metformin HCl (consulte la Tabla 14). Los cambios medios estadísticamente significativos ($p < 0.001$ para ambas dosis) a partir de los valores basales en la presión arterial sistólica en relación con el placebo fueron de -5.4 mmHg y -6.6 mmHg con canagliflozin 100 mg y 300 mg, respectivamente.

Tabla 14: Resultados de un ensayo clínico controlado con placebo de 26 semanas de duración con canagliflozin en combinación con metformin HCl en adultos con diabetes mellitus tipo 2*

Parámetro de eficacia	Placebo + Metformin HCl (N=183)	canagliflozin 100 mg + metformin HCl (N=368)	canagliflozin 300 mg + metformin HCl (N=367)
HbA_{1C} (%)			
Valor inicial (media)	7.96	7.94	7.95
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	-0.17	-0.79	-0.94
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 95 %)*		-0.62‡ (-0.76, -0.48)	-0.77‡ (-0.91, -0.64)
Porcentaje de pacientes que alcanzaron HbA_{1C} < 7%	30	46‡	58‡
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)			
Valor inicial (media)	164	169	173
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	2	-27	-38

Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 95 %) [†]		-30 [‡] (-36, -24)	-40 [‡] (-46, -34)
2 horas, glucosa postprandial (mg/dl)			
Valor inicial (media)	249	258	262
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	-10	-48	-57
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 95 %) [†]		-38 [‡] (-49, -27)	-47 [‡] (-58, -36)
Peso corporal			
Valor inicial (medio) en kg	86.7	88.7	85.4
% del cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	-1.2	-3.7	-4.2
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI) [†]		-2.5 [‡] (-3.1, -1.9)	-2.9 [‡] (-3.5, -2.3)

* La población con intención de tratamiento que utiliza la última observación en el ensayo previo de la terapia de rescate glucémico

[†] Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor inicial y los factores de estratificación

[‡] p < 0.001

Canagliflozin en comparación con glimepiride, ambas como terapia complementaria combinada con metformin HCl

Un total de 1,450 pacientes adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente en monoterapia con metformin HCl (mayor que o igual a 2,000 mg/día o por lo menos 1,500 mg/día si no tolera la dosis más alta) participaron en un estudio doble ciego, de 52 semanas, controlado con principio activo para evaluar la eficacia y la seguridad de canagliflozin en combinación con metformin HCl.

La edad media fue de 56 años, el 52 % de los pacientes eran hombres y la eGFR basal media fue de 90 ml/min/1.73 m². Pacientes que toleraban la dosis máxima requerida de metformin HCl (N=928) fueron escogidos al azar después de completar un período de preinclusión, simple ciego de 2 semanas, con placebo. Otros pacientes (N=522) fueron cambiados a la monoterapia con metformin HCl (a las dosis descritas anteriormente) durante al menos 10 semanas, y luego completaron un período de preinclusión, simple ciego de 2 semanas. Después del período de preinclusión de 2 semanas, se les asignó aleatoriamente a los pacientes canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg o glimepiride (se permitió la titulación a lo largo del ensayo de 52 semanas a 6 u 8 mg), administrados una vez al día como terapia complementaria a metformin HCl.

Como se muestra en la Tabla 15 y la Figura 1, al final del tratamiento, canagliflozin 100 mg proporcionó reducciones similares en la HbA_{1C} a partir del nivel inicial en comparación con la glimepiride cuando se añade al tratamiento con metformin HCl. Canagliflozin 300 mg proporcionó una mayor reducción a partir de los valores iniciales en la HbA_{1C} en comparación con la glimepiride, y la diferencia relativa de tratamiento fue de -0.12 % (IC de 95 %: -0.22; -0.02). Como se muestra en la Tabla 15, el tratamiento con canagliflozin 100 mg y 300 mg una vez al día proporcionó mayores mejoras en el cambio de peso corporal porcentual, en relación con la glimepiride.

Tabla 15: Resultados de un ensayo clínico de 52 semanas de duración en el que se compara canagliflozin con glimepiride en combinación con metformin HCl en adultos con diabetes mellitus tipo 2*

Parámetro de eficacia	canagliflozin 100 mg + metformin HCl (N=483)	canagliflozin 300 mg + metformin HCl (N=485)	Glimepiride (titulada) + metformin HCl (N=482)
HbA_{1c} (%)			
Valor inicial (media)	7.78	7.79	7.83
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	-0.82	-0.93	-0.81
Diferencia con la glimepiride (media ajustada) (IC del 95 %)†	-0.01‡ (-0.11, 0.09)	-0.12‡ (-0.22, -0.02)	
Porcentaje de pacientes que lograron una HbA_{1c} < 7%	54	60	56
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)¶			
Valor inicial (media)	165	164	166
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	-24	-28	-18
Diferencia con la glimepiride (media ajustada) (IC del 95 %)†	-6 (-10, -2)	-9 (-13, -5)	
Peso corporal			
Valor inicial (media) en kg	86.8	86.6	86.6
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	-4.2	-4.7	1.0
Diferencia con la glimepiride (media ajustada) (IC del 95 %)†	-5.2§ (-5.7, -4.7)	-5.7§ (-6.2, -5.1)	

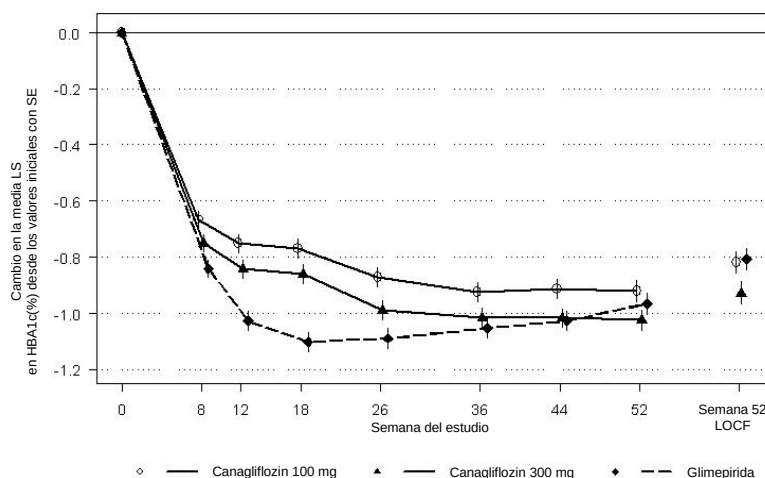
* La población con intención de tratamiento que utiliza la última observación en el estudio previo de la terapia de rescate glucémico

† Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor inicial y los factores de estratificación

‡ Canagliflozin + metformin HCl se considera no inferior a la glimepiride + metformin HCl porque el límite superior de este intervalo de confianza es menor que el margen de no inferioridad predefinido de <0.3 %.

§ p < 0.001

Figura 1: Cambio medio de la HbA_{1c} en adultos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con canagliflozin o con glimepiride en combinación con metformin HCl en cada momento (pacientes que completaron el tratamiento) y en la semana 52 utilizando la última observación (población mITT).



Canagliflozin como terapia complementaria combinada con metformin HCl y sitagliptin

Un total de 217 pacientes adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con la combinación de metformin HCl (mayor o igual a 1,500 mg/día) y sitagliptin 100 mg/día (o dosis fija equivalente) participaron en un ensayo de 26 semanas, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de canagliflozin en combinación con metformin HCl y la sitagliptin. La edad promedio fue de 57 años de edad; el 58 % de los pacientes eran hombres, el 73 % de los pacientes eran blancos, el 15 % eran asiáticos y el 12 % eran negros o afroestadounidenses. La eGFR basal media fue de 90 ml/min/1.73 m² y el IMC inicial medio fue de 32 kg/m². La duración media de la diabetes fue 10 años. Los pacientes elegibles ingresaron a un período de preinclusión de 2 semanas, doble ciego, con placebo y se asignaron posteriormente de forma aleatoria a canagliflozin 100 mg o placebo, administrado una vez al día como complemento a metformin HCl y sitagliptin. A los pacientes con una eGFR basal de 70 ml/min/1.73 m² o mayor que toleraban canagliflozin 100 mg y que requerían control glucémico adicional (prueba de tira reactiva en ayunas de 100 mg/dl o más al menos dos veces en 2 semanas) se les aumentó la dosis a canagliflozin 300 mg. Aunque el aumento de la dosis ocurrió en la semana 4, a la mayoría (90 %) de los pacientes asignados aleatoriamente a canagliflozin se les aumentó la dosis a canagliflozin 300 mg en la semana 6 a 8.

Al final de las 26 semanas, canagliflozin una vez al día resultó en una mejora estadísticamente significativa en la HbA_{1C} ($p < 0.001$) en comparación con el placebo cuando se agrega a metformin HCl y sitagliptin (consulte la Tabla 16).

Tabla 16: Resultados de un ensayo clínico controlado con placebo de 26 semanas de duración con canagliflozin en combinación con metformin HCl y sitagliptin en adultos con diabetes mellitus tipo 2

Parámetro de eficacia	Placebo + metformin HCl y sitagliptin (N=108*)	Canagliflozin + metformin HCl y sitagliptin (N=109*)
HbA_{1C} (%)		
Valor inicial (media)	8.40	8.50
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	-0.03	-0.83
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 95 %) ^{†§}		-0.81 [#] (-1.11; -0.51)
Porcentaje de pacientes que lograron una HbA_{1C} <7 %[‡]	9	28
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)[¶]		
Valor inicial (media)	180	185
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	-3	-28
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 95 %)		-25 [#] (-39; -11)

* Para preservar la integridad de la asignación aleatoria, todos los pacientes asignados al azar se incluyeron en el análisis. El paciente que fue aleatorizado una vez a cada grupo fue analizado con canagliflozin.

[†] La suspensión anticipada del tratamiento antes de la semana 26 se produjo en el 11.0 % y el 24.1 % de los pacientes con canagliflozin y placebo, respectivamente.

[‡] Se consideró que los pacientes sin datos de eficacia en la semana 26 no respondieron al tratamiento al estimar la proporción que lograba un nivel de HbA_{1C} <7 %.

[§] Calculado usando un múltiple método de imputación que modela un “reposo farmacológico” del efecto del tratamiento para los pacientes que tienen datos faltantes y que suspendieron el tratamiento. Los datos faltantes se imputaron solamente en la semana 26 y se analizaron usando ANCOVA

Tabla 16: Resultados de un ensayo clínico controlado con placebo de 26 semanas de duración con canagliflozin en combinación con metformin HCl y sitagliptin en adultos con diabetes mellitus tipo 2

[¶] Calculado usando un múltiple método de imputación que modela un “reposo farmacológico” del efecto del tratamiento para los pacientes que tienen datos faltantes y que suspendieron el tratamiento. Se utilizó un modelo mixto para medidas repetidas para analizar los datos imputados
$p < 0.001$

Canagliflozin como terapia complementaria combinada con metformin HCl y sulfonilurea

Un total de 469 pacientes adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con la combinación de metformin HCl (mayor o igual a 2,000 mg/día o por lo menos 1,500 mg/día si no se tolera la dosis más alta) y sulfonilurea (dosis efectiva máxima o cercana a la máxima) participaron en un ensayo de 26 semanas, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de canagliflozin en combinación con metformin HCl y la sulfonilurea. La edad media fue de 57 años, el 51 % de los pacientes eran hombres y la eGFR basal media fue de 89 ml/min/1.73 m². Los pacientes que ya estaban en la dosis de metformin HCl y sulfonilurea especificada por el protocolo (N=372) ingresaron a un período de preinclusión simple ciego de 2 semanas, con placebo. Otros pacientes (N=97) debieron estar en una dosis estable especificada en el protocolo de metformin HCl y sulfonilurea durante al menos 8 semanas antes de entrar en el período de preinclusión de 2 semanas. Después del período de preinclusión, se les asignó aleatoriamente a los pacientes canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, o placebo administrados una vez al día como complemento a metformin HCl y sulfonilurea.

Al final del tratamiento, canagliflozin 100 mg y 300 mg una vez al día resultó en una mejora estadísticamente significativa en la HbA_{1C} ($p < 0.001$ para ambas dosis) en comparación con el placebo cuando se agrega a metformin HCl y sulfonilurea. El tratamiento con canagliflozin 100 mg y 300 mg una vez al día también resultó en una mayor proporción de pacientes que alcanzaron una HbA_{1C} inferior al 7.0 %, en la reducción significativa de la glucosa en plasma en ayunas (GPA), y en una reducción porcentual del peso corporal en comparación con el placebo cuando se administró junto con metformin HCl y sulfonilurea (consulte la Tabla 17).

Tabla 17: Resultados de un ensayo clínico controlado con placebo de 26 semanas de duración con canagliflozin en combinación con metformin HCl y sulfonilurea en adultos con diabetes mellitus tipo 2 *

Parámetro de eficacia	Placebo + metformin HCl y sulfonilurea (N=156)	canagliflozin 100 mg + metformin HCl y sulfonilurea (N=157)	canagliflozin 300 mg + metformin HCl y Sulfonilurea (N=156)
HbA_{1C} (%)			
Valor inicial (media)	8.12	8.13	8.13
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	-0.13	-0.85	-1.06
Diferencia con el placebo (media ajustada) (CI 95 %)†		-0.71‡ (-0.90, -0.52)	-0.92‡ (-1.11, -0.73)
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una HbA_{1C} < 7%	18	43‡	57‡
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dL)			
Valor inicial (media)	170	173	168
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	4	-18	-31
Diferencia con el placebo (media ajustada) (CI 95 %)†		-22‡ (-31, -13)	-35‡ (-44, -25)
Peso corporal			

Tabla 17: Resultados de un ensayo clínico controlado con placebo de 26 semanas de duración con canagliflozin en combinación con metformin HCl y sulfonilurea en adultos con diabetes mellitus tipo 2 *

Parámetro de eficacia	Placebo + metformin HCl y sulfonilurea (N=156)	canagliflozin 100 mg + metformin HCl y sulfonilurea (N=157)	canagliflozin 300 mg + metformin HCl y Sulfonilurea (N=156)
Valor inicial (media) en kg	90.8	93.5	93.5
% de cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	-0.7	-2.1	-2.6
Diferencia con el placebo (media ajustada) (CI 95 %)†		-1.4‡ (-2.1, -0.7)	-2.0‡ (-2.7, -1.3)

* La población con intención de tratamiento que utiliza la última observación en el estudio previo de la terapia de rescate glucémico

† Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor inicial y los factores de estratificación

‡ p < 0.001

Canagliflozin en comparación con sitagliptin, ambas como terapia complementaria combinada con metformin HCl y sulfonilurea

Un total de 755 pacientes adultos con diabetes tipo 2 controlados inadecuadamente en la combinación de metformin HCl (mayor o igual a 2,000 mg/día o por lo menos 1,500 mg/día si no se tolera la dosis más alta) y sulfonilurea (dosis efectiva máxima o cercana a la máxima) participaron en un ensayo de 52 semanas, doble ciego, de control activo para evaluar la eficacia y seguridad de canagliflozin 300 mg en comparación con sitagliptin 100 mg en combinación con metformin HCl y la sulfonilurea. La edad promedio fue de 57 años, el 56 % de los pacientes eran hombres y la eGFR basal media fue de 88 ml/min/1.73 m². Los pacientes que ya estaban en la dosis de metformin HCl y sulfonilurea especificada por el protocolo (N=716) ingresaron a un período de preinclusión simple ciego de 2 semanas, con placebo. Otros pacientes (N=39) debieron estar en una dosis estable especificada en el protocolo de metformin HCl y sulfonilurea durante al menos 8 semanas antes de entrar en el período de preinclusión de 2 semanas. Después del período de preinclusión, se les asignó aleatoriamente a los pacientes canagliflozin 300 mg o sitagliptin 100 mg como complemento a metformin HCl y sulfonilurea.

Como se muestra en la Tabla 18 y la Figura 2, al final del tratamiento, canagliflozin 300 mg proporcionó reducciones superiores en la HbA_{1c} en comparación con la sitagliptin 100 mg cuando se añade al tratamiento con metformin HCl y sulfonilurea (p < 0.05). canagliflozin 300 mg originó un cambio porcentual medio en el peso corporal respecto al valor inicial de -2.5 % en comparación con el +0.3 % con sitagliptin 100 mg. Se observó un cambio medio en la presión arterial sistólica a partir del valor inicial de -5.06 mmHg con canagliflozin 300 mg en comparación con +0.85 mmHg con sitagliptin 100 mg.

Tabla 18: Resultados de un ensayo clínico de 52 semanas de duración en el que se compara canagliflozin con sitagliptin en combinación con metformin HCl y sulfonilurea en adultos con diabetes mellitus tipo 2*

Parámetro de eficacia	canagliflozin 300 mg + metformin HCl y Sulfonilurea (N=377)	Ssitagliptin 100 mg + metformin HCl y sulfonilurea (N=378)
HbA_{1c} (%)		
Valor inicial (media)	8.12	8.13
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	-1.03	-0.66
Diferencia con la sitagliptin (media ajustada)	-0.37‡	

Tabla 18: Resultados de un ensayo clínico de 52 semanas de duración en el que se compara canagliflozin con sitagliptin en combinación con metformin HCl y sulfonilurea en adultos con diabetes mellitus tipo 2*

Parámetro de eficacia	canagliflozin 300 mg + metformin HCl y Sulfonilurea (N=377)	Ssitagliptin 100 mg + metformin HCl y sulfonilurea (N=378)
(IC del 95 %) [†]	(-0.50, -0.25)	
Porcentaje de los pacientes que alcanzaron una HbA _{1c} < 7%	48	35
Glucosa plasmático en ayunas (mg/dL)		
Valor inicial (media)	170	164
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	-30	-6
Diferencia con la sitagliptin (media ajustada) (IC del 95 %) [†]	-24 (-30, -18)	
Peso corporal		
Valor inicial (media) en kg	87.6	89.6
% de cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	-2.5	0.3
Diferencia con la sitagliptin (media ajustada) (IC del 95 %) [†]	-2.8 [§] (-3.3, -2.2)	

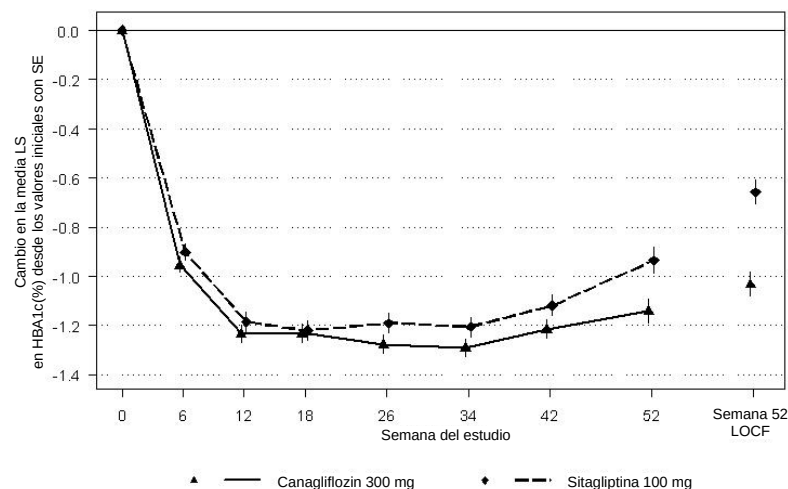
* La población con intención de tratamiento que utiliza la última observación en el estudio previo de la terapia de rescate glucémico

[†] Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor inicial y los factores de estratificación

[‡] Canagliflozin + metformin HCl + sulfonilurea se considera no inferior a la sitagliptin + metformin HCl + sulfonilurea porque el límite superior de este intervalo de confianza es menor que el margen de no inferioridad predefinido de <0.3 %.

[§] p<0.001

Figura 2: Cambio medio de la HbA_{1c} en adultos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con canagliflozin o con sitagliptin en combinación con metformin HCl y sulfonilurea en cada momento (pacientes que completaron el tratamiento) y en la semana 52 utilizando la última observación (población mITT).



Canagliflozin como terapia complementaria combinada con metformin HCl y pioglitazone

Un total de 342 pacientes adultos con diabetes tipo 2 controlados inadecuadamente en la combinación de metformin HCl (mayor o igual a 2,000 mg/día o por lo menos 1,500 mg/día si no se tolera la dosis más alta) y pioglitazone (30 o 45 mg/día) participaron en un ensayo de 26 semanas, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de canagliflozin en combinación con metformin HCl y la pioglitazone. La edad promedio fue de 57 años, el 63 % de los pacientes eran hombres y la eGFR basal media fue de 86 ml/min/1.73 m².

Los pacientes que ya estaban en la dosis de metformin HCl y pioglitazone especificada por el protocolo (N=163) ingresaron a un período de preinclusión simple ciego de 2 semanas, con placebo. Otros pacientes (N=181) debieron estar en una dosis estable especificada en el protocolo de metformin HCl y pioglitazone durante al menos 8 semanas antes de entrar en el período de preinclusión de 2 semanas. Después del período de preinclusión, se les asignó aleatoriamente a los pacientes canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, o placebo administrados una vez al día como complemento a metformin HCl y pioglitazone.

Al final del tratamiento, canagliflozin 100 mg y 300 mg una vez al día resultó en una mejora estadísticamente significativa en la HbA_{1C} ($p < 0.001$ para ambas dosis) en comparación con el placebo cuando se agrega a metformin HCl y pioglitazone. El tratamiento con canagliflozin 100 mg y 300 mg una vez al día también resultó en una mayor proporción de pacientes que alcanzaron una HbA_{1C} inferior al 7 %, en la reducción significativa de la glucosa en plasma en ayunas (GPA), y en una reducción porcentual del peso corporal en comparación con el placebo cuando se administró junto con metformin HCl y pioglitazone (consulte la Tabla 19). Los cambios medios estadísticamente significativos ($p < 0.05$ para ambas dosis) a partir de los valores basales en la presión arterial sistólica en relación con el placebo fueron de -4.1 mmHg y -3.5 mmHg con canagliflozin 100 mg y 300 mg, respectivamente.

Tabla 19: Resultados de un ensayo clínico controlado con placebo de 26 semanas de duración con canagliflozin en combinación con metformin HCl y pioglitazone en adultos con diabetes mellitus tipo 2*

Parámetro de eficacia	Placebo + Metformin HCl y pioglitazone (N=115)	Canagliflozin 100 mg + metformin HCl y pioglitazone (N=113)	Canagliflozin 300 mg + metformin HCl y pioglitazone (N=114)
HbA_{1C} (%)			
Valor inicial (media)	8.00	7.99	7.84
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	-0.26	-0.89	-1.03
Diferencia con el placebo (media ajustada) (CI 95 %) [†]		-0.62 [‡] (-0.81, -0.44)	-0.76 [‡] (-0.95, -0.58)
Porcentaje de los pacientes que alcanzaron una HbA_{1C} < 7%	33	47 [‡]	64 [‡]
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dL)			
Valor inicial (media)	164	169	164
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	3	-27	-33
Diferencia con el placebo (media ajustada) (CI 95 %) [†]		-29 [‡] (-37, -22)	-36 [‡] (-43, -28)
Peso corporal			
Valor inicial (media) en kg	94.0	94.2	94.4
% de cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	-0.1	-2.8	-3.8
Diferencia con el placebo (media ajustada) (CI 95 %) [†]		-2.7 [‡] (-3.6, -1.8)	-3.7 [‡] (-4.6, -2.8)

* La población con intención de tratamiento que utiliza la última observación en el estudio previo de la terapia de rescate glucémico

[†] Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor inicial y los factores de estratificación

[‡] $p < 0.001$

Canagliflozin como terapia complementaria combinada con insulina (con o sin otros agentes antihiper glucémicos, incluido metformin HCl)

Un total de 1,718 pacientes adultos con diabetes tipo 2 controlados inadecuadamente en tratamiento con insulina superior o igual a 30 unidades/día o insulina en combinación con otro agente antihiper glucémico participaron en un subensayo de 18 semanas, doble ciego, controlado con placebo de un ensayo cardiovascular para evaluar la eficacia y seguridad de canagliflozin en combinación con insulina. De estos pacientes, un subgrupo de 432 pacientes con un control glucémico inadecuado recibió canagliflozin o placebo más metformin HCl y ≥ 30 unidades/día de insulina durante 18 semanas.

En este subgrupo, la edad media fue de 61 años, el 67 % de los pacientes fueron hombres y la eGFR inicial media fue de 81 ml/min/1.73 m². Los pacientes tratados con metformin HCl en combinación con insulina basal, bolo, o insulina basal/bolo durante al menos 10 semanas entraron en un período simple ciego, de 2 semanas, controlado con placebo. Aproximadamente el 74 % de estos pacientes habían estado en un régimen de metformin HCl e insulina basal/bolo. Después del período de preinclusión, se les asignó aleatoriamente a los pacientes canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg, o placebo administrados una vez al día como complemento a metformin HCl e insulina. La dosis basal de insulina diaria media fue de 93 unidades, que fue similar en todos los grupos de tratamiento.

Al final del tratamiento, canagliflozin 100 mg y 300 mg una vez al día resultó en una mejora estadísticamente significativa en la HbA_{1C} ($p < 0.001$ para ambas dosis) en comparación con el placebo cuando se agrega a metformin HCl e insulina. El tratamiento con canagliflozin 100 mg y 300 mg una vez al día también resultó en una mayor proporción de pacientes que alcanzaron una HbA_{1C} inferior al 7 %, en la reducción significativa de la glucosa en plasma en ayunas (GPA), y en reducciones porcentuales del peso corporal en comparación con el placebo (consulte la Tabla 20). El cambio medio estadísticamente significativo ($p=0.023$ para la dosis de 100 mg y $p < 0.001$ para la dosis de 300 mg) a partir del valor inicial de la presión arterial sistólica en relación con el placebo fue de -3.5 mmHg y -6 mmHg con canagliflozin 100 mg y 300 mg, respectivamente. Menos pacientes en tratamiento con canagliflozin en combinación con metformin HCl e insulina requirieron terapia de rescate glucémico: el 3.6 % de los pacientes que recibieron canagliflozin 100 mg, el 2.7 % de los pacientes que recibieron canagliflozin 300 mg, y el 6.2 % de los pacientes que recibieron placebo. Se observó un aumento en la incidencia de hipoglucemia en este ensayo, lo cual es coherente con el aumento esperado de hipoglucemia cuando se añade un agente no asociado con la hipoglucemia a la insulina [*consulte Advertencias y precauciones (5.6) y Reacciones adversas (6.1)*].

Tabla 20: Resultados de un ensayo clínico controlado con placebo de 18 semanas de duración con canagliflozin en combinación con metformin HCl e insulina ≥ 30 unidades/día en adultos con diabetes mellitus tipo 2*

Parámetro de eficacia	Placebo + metformin HCl + insulina (N=145)	Canagliflozin 100 mg + metformin HCl + insulina (N=139)	Canagliflozin 300 mg + metformin HCl + insulina (N=148)
HbA_{1C} (%)			
Valor inicial (media)	8.15	8.20	8.22
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	0.03	-0.64	-0.79
Diferencia con el placebo (media ajustada) (CI 95 %)†		-0.66‡ (-0.81, -0.51)	-0.82‡ (-0.96, -0.67)
Porcentaje de los pacientes que alcanzaron una HbA_{1C} < 7%	9	19§	29‡
Glucosa plasmático en ayunas (mg/dL)			
Valores iniciales	163	168	167
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	1	-16	-24
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 97.5 %)†		-16‡ (-28, -5)	-25‡ (-36, -14)
Peso corporal			
Valor inicial (media) en kg	102.3	99.7	101.1
% de cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	0.0	-1.7	-2.7
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 97.5 %)†		-1.7‡ (-2.4, -1.0)	-2.7‡ (-3.4, -2.0)

* La población con intención de tratamiento que utiliza la última observación en el estudio previo de la terapia de rescate glucémico

† Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor inicial y los factores de estratificación

‡ p $\leq$ 0.001

§ p $\leq$ 0.01

14.2 Ensayo de control glucémico en pacientes pediátricos mayores de 10 años con diabetes mellitus tipo 2.

Ensayo de control glucémico de canagliflozin en pacientes pediátricos mayores de 10 años con diabetes mellitus tipo 2.

En un ensayo pediátrico doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos (NCT03170518), a 171 pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada (HbA_{1C} ≥ 6.5 % y ≤ 11.0 %) se les asignó aleatoriamente canagliflozin (84 pacientes) o placebo (87 pacientes) como complemento de dieta y ejercicio, metformin HCl ($\geq 1,000$ mg al día o dosis máxima tolerada), insulina o una combinación de metformin HCl e insulina, durante un total de 52 semanas. En la semana 13, los pacientes del grupo de canagliflozin cuya HbA_{1C} era ≥ 7.0 % y cuya eGFR ≥ 60 ml/min/1.73 m² fueron asignados de nuevo al azar para continuar con canagliflozin 100 mg por vía oral una vez al día (n=16) o para aumentar el tratamiento a 300 mg por vía oral una vez al día (n=17).

Al inicio del estudio, las terapias de base incluían solo dieta y ejercicio (14 %), monoterapia con insulina (11 %), metformin HCl e insulina (29 %) y monoterapia con metformin (46 %). La media de HbA_{1C} al inicio del estudio era del 8.0 % y la duración media de la diabetes mellitus tipo 2 era de 2 años. La eGFR basal media fue de 157.3 ml/min/1.73 m² y aproximadamente el 16 % (24/151) de la población del ensayo con mediciones presentaba microalbuminuria o

macroalbuminuria. Los pacientes con una eGFR inferior a 60 ml/min/1.73 m² no se incluyeron en el ensayo; ningún paciente del ensayo alcanzó una eGFR <60 ml/min/1.72 m². La edad media era de 14.3 años, el 47 % tenía menos de 15 años y el 68 % eran mujeres. Aproximadamente el 42 % eran asiáticos, el 42 % blancos, el 11 % negros o afroamericanos, el 5 % indios americanos o nativos de Alaska y el 36 % de etnia hispana o latina. El IMC medio fue de 30.8 kg/m² (rango 18-57 kg/m²) y la puntuación Z media del IMC fue de 1.84.

En la semana 26, el tratamiento con canagliflozin proporcionó una mejora estadísticamente significativa de la HbA_{1C} con respecto al valor basal, en comparación con el placebo (véase la tabla 21).

El efecto del tratamiento con canagliflozin fue congruente en el subgrupo de pacientes con metformin con o sin insulina como terapia de base [el cambio medio ajustado en la HbA_{1C} en relación con el placebo desde el inicio hasta la semana 26 fue de -0,74 % (IC del 95 %: -1,37; -0,11; p = 0,02)].

Tabla 21: Resultados en la semana 26 en un ensayo controlado con placebo de canagliflozin en combinación con metformin HCl o insulina, o como monoterapia en pacientes pediátricos de 10 años o mayores con diabetes mellitus tipo 2*.

Parámetro de eficacia	Placebo (N=87)	Canagliflozin (N=84)
HbA_{1C} (%)		
Valor inicial (media)	8.3	7.8
Cambio desde los valores iniciales ^{†‡}	0.34	-0.38
Diferencia del placebo CI del 95 % ^{†‡}		-0.73 (-1.26, -0.19) [§]
GPA (mg/dl)		
Valor inicial (mean)	156.5	154.8
Cambio desde los valores iniciales ^{†‡}	17.29	-8.22
Diferencia del placebo CI del 95 % ^{†‡}		-25.51 (-49.55, -1.47) [¶]

* Conjunto modificado por intención de tratar (todos los pacientes aleatorizados y tratados con medición basal de HbA_{1C}).

† Imputación múltiple utilizando el enfoque de abandono recuperado con 1,000 iteraciones para los datos perdidos (canagliflozin N=7 (8.3 %), placebo N=7 (8.1 %) para HbA_{1C} y canagliflozin N=9 (10.7 %), placebo N=7 (8.1 %) para GPA).

‡ Media de mínimos cuadrados del análisis de covarianza (ANCOVA) ajustado por valor basal, estrato de edad basal (<15 años en comparación con 15 a <18 años) y antecedentes basales de agentes antihiper glucémicos (AHA) (es decir, solo dieta y ejercicio, monoterapia con metformin, monoterapia con insulina o combinación de insulina y metformin).

§ Valor p = 0.008 (dos lados)

¶ No se ha evaluado la significación estadística, no forma parte del procedimiento de pruebas secuenciales.

Ensayo de control glucémico de metformin HCl de liberación inmediata en pacientes pediátricos de entre 10 y 16 años con diabetes mellitus tipo 2.

Se realizó un ensayo doble ciego controlado con placebo en pacientes pediátricos de 10 a 16 años con diabetes mellitus tipo 2 (GPA media 182.2 mg/dl), en el que los pacientes fueron tratados con metformin HCl comprimidos de liberación inmediata (hasta 2,000 mg/día) durante un máximo de 16 semanas (duración media del tratamiento 11 semanas). Los resultados se muestran en la tabla 22.

Tabla 22: Variación media de la glucosa plasmática en ayunas en la semana 16 Comparación de metformin HCl frente a placebo en pacientes pediátricos^a con diabetes mellitus tipo 2

	Metformin HCl	Placebo	Valor p
GPA	(n=37)	(n=36)	
Baseline	162.4	192.3	
Cambio en la visita final	-42.9	21.4	<0.001

^a Pacientes pediátricos con edad media de 13.8 años (rango 10-16 años)

El peso corporal basal medio fue de 205 lb y 189 lb en los grupos de metformin HCl de liberación inmediata y placebo, respectivamente. El cambio principal en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 16 fue de -3.3 lb y -2.0 lb en los grupos de metformin HCl y placebo, respectivamente.

14.3 Resultados cardiovasculares de canagliflozin en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica

La canagliflozin está indicada para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos graves en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida (CVD).

Los ensayos CANVAS y CANVAS-R fueron multicéntricos, multinacionales, aleatorizados, de grupo paralelo doble ciego, con criterios de inclusión y exclusión similares. Los pacientes elegibles para la inscripción en CANVAS y CANVAS-R tenían: 30 años de edad o más y tenían una enfermedad arterial periférica establecida, estable, cardiovascular, cerebrovascular (66 % de la población inscrita) o tenían más de 50 años de edad y tenían dos o más de otros factores de riesgo especificados para enfermedad cardiovascular (34 % de la población inscrita).

El análisis integrado de los ensayos CANVAS y CANVAS-R comparó el riesgo de evento cardiovascular adverso mayor (ECAM) entre canagliflozin y placebo cuando estos se agregaron a y se usaron concomitantemente con los tratamientos de atención estándar para la diabetes y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. El principal criterio de valoración, ECAM, fue el tiempo hasta la primera ocurrencia de un resultado compuesto por tres partes que incluyó muerte cardiovascular, infarto del miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal.

En CANVAS, los pacientes se asignaron aleatoriamente 1:1:1 a canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg o placebo equivalente. En CANVAS-R, los pacientes se asignaron aleatoriamente 1:1 a canagliflozin 100 mg o placebo equivalente, y se permitió un aumento a 300 mg a criterio del investigador (en función de la tolerabilidad y las necesidades glucémicas) después de la semana 13. Los tratamientos concomitantes contra la diabetes y la arterioesclerosis podrían ajustarse, a criterio de los investigadores, para garantizar que los participantes se traten de acuerdo con la atención estándar en estas enfermedades.

Se trató a un total de 10,134 pacientes adultos (4,327 en CANVAS y 5,807 en CANVAS-R; un total de 4,344 se asignaron aleatoriamente a placebo y 5,790 a canagliflozin) por una duración de la exposición media de 149 semanas (223 semanas [4.3 años] en CANVAS y 94 semanas [1.8 años] en CANVAS-R). Aproximadamente el 78 % de la población del ensayo era blanca, el 13 % asiática y el 3 % negra o afroamericana. La edad promedio fue de 63 años de edad y aproximadamente el 64 % eran hombres.

La HbA_{1c} promedio al inicio fue del 8.2 % y la duración media de la diabetes fue de 13.5 años con el 70 % de los pacientes que tenían diabetes durante 10 años o más. Aproximadamente el 31 %, 21 % y 17 % informaron antecedentes de neuropatía, retinopatía y nefropatía, respectivamente, y la eGFR media de 76 ml/min/1.73 m². Al inicio, los pacientes fueron tratados con uno (19 %) o más (80 %) medicamentos contra la diabetes incluida metformin HCl (77 %), insulina (50 %) y sulfonilurea (43 %).

Al inicio, la presión arterial sistólica media fue de 137 mmHg, la presión arterial diastólica media fue de 78 mmHg, el LDL medio fue de 89 mg/dl, el HDL medio fue de 46 mg/dl, y el cociente promedio de albúmina en orina a creatinina (UACR) fue de 115 mg/g. Al principio, aproximadamente el 80 % de los pacientes fueron tratados con inhibidores del sistema de angiotensina renina, el 53 % con beta bloqueadores, el 13 % con diuréticos del asa, el 36 % con diuréticos no del asa, el 75 % con estatinas y el 74 % con agentes antiplaquetarios (en su mayoría aspirina). Durante el ensayo, los investigadores podían modificar tratamientos contra la diabetes y cardiovasculares para alcanzar los objetivos del tratamiento de atención estándar local con respecto a la glucosa en sangre, los lípidos y la presión arterial. Más pacientes que recibieron canagliflozin en comparación con placebo iniciaron el tratamiento con antitrombóticos (5.2 % frente al 4.2 %) y estatinas (5.8 % frente al 4.8 %) durante el ensayo.

Para el análisis primario, se usó un modelo de peligros proporcional Cox estratificado para probar una no inferioridad contra un margen de riesgo previamente especificado de 1.3 para el cociente de peligro de ECAM.

En el análisis integrado de los ensayos CANVAS y CANVAS-R, canagliflozin redujo el riesgo de la primera ocurrencia de ECAM. El cociente de peligro estimado (IC del 95 %) por tiempo hasta el primer ECAM fue de 0.86 (0.75, 0.97). Consulte la Tabla 23. Se obtuvo el estado vital para el 99.6 % de los pacientes en todos los ensayos. La curva Kaplan-Meier que ilustra el tiempo hasta la primera ocurrencia de ECAM se muestra en la Figura 3.

Tabla 23: Efecto del tratamiento para el criterio de valoración compuesto primario, ECAM, y sus componentes en el análisis integrado de los ensayos CANVAS y CANVAS-R en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica*

	Placebo N=4,347 (%)	Canagliflozin N=5,795 (%)	Cociente de peligro (IC del 95 %)¶
Compuesto de muerte cardiovascular, infarto del miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal (tiempo hasta la primera ocurrencia)†, ‡, §	426 (10.4)	585 (9.2)	0.86 (0.75, 0.97)
Infarto del 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 cardiovascular ^{†, §}	185 (4.6)	268 (4.1)	0.87 (0.72, 1.06)

* Conjunto de análisis de intención de tratamiento

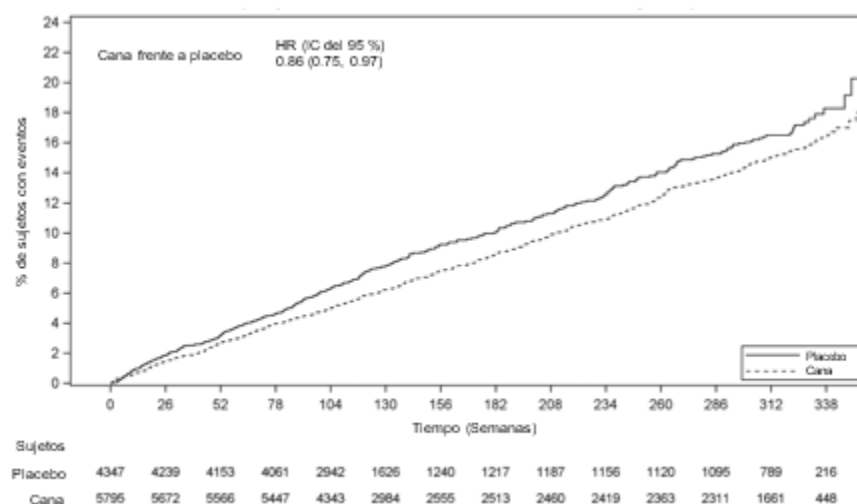
† Valor P para superioridad (bilateral) = 0.0158

‡ Cantidad y porcentaje de primeros eventos

§ Debido a la agrupación de proporciones de aleatorización desiguales, se aplicaron ponderaciones de Cochran-Mantel-Haenszel para calcular los porcentajes

¶ El modelo de peligros proporcionales de Cox estratificado con el tratamiento como un factor y estratificado por ensayo y por enfermedad CV previa

Figura 3: Tiempo hasta la primera ocurrencia de ECAM



14.4 Resultados renales y cardiovasculares de canagliflozin en adultos con nefropatía diabética y albuminuria

La canagliflozin está indicada para reducir el riesgo de nefropatía terminal (ERT), 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 de >300 mg/día.

El ensayo de evaluación clínica de canagliflozin y eventos renales en pacientes con diabetes con nefropatía establecida (CREDENCE) fue un ensayo multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que comparaba canagliflozin con placebo en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, una eGFR de ≥ 30 a < 90 ml/min/1.73 m² y albuminuria (albúmina/creatinina en la orina de >300 a $\leq 5,000$ mg/g) que estaban recibiendo atención estándar, incluida la dosis diaria máxima tolerada de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACEi) o un bloqueador de receptor de angiotensina (ARB).

El objetivo principal de CREDENCE fue evaluar la eficacia de canagliflozin en relación con el placebo en la reducción del criterio de valoración compuesto de nefropatía terminal (ERT), duplicación de la creatinina sérica y muerte renal o CV.

Los pacientes se asignaron de forma aleatoria para recibir canagliflozin 100 mg (N=2,202) o placebo (N=2,199) y el tratamiento continuó hasta el comienzo de la diálisis o el trasplante renal.

La duración mediana del seguimiento para los 4,401 sujetos asignados de forma aleatoria fue de 137 semanas. Se obtuvo el estado vital del 99.9 % de los sujetos.

La población fue 67 % blanca, 20 % asiática y 5 % negra o afroamericana; el 32 % fue de etnicidad hispana o latina. La edad promedio fue de 63 años de edad y el 66 % eran hombres.

En la asignación aleatoria, el HbA_{1C} promedio fue del 8.3 %, la albúmina/creatinina en orina mediana fue de 927 mg/g, la eGFR promedio fue de 56.2 ml/min/1.73 m², el 50 % tuvo enfermedad CV previa, y el 15 % informó antecedentes de insuficiencia cardíaca. Los medicamentos agentes antihiper glucémicos (AHA) más frecuentes utilizados al inicio fueron insulina (66 %), biguanidas (58 %) y sulfonilureas (29 %). Casi todos los sujetos (99.9 %) estaban en tratamiento con ACEi o ARB al momento de la asignación aleatoria; aproximadamente el 60 % estaban tomando un agente antitrombótico (como aspirina), y el 69 %, una estatina.

El criterio de valoración primario compuesto en el ensayo CREDENCE fue el tiempo hasta la primera ocurrencia de ERT (definida como una eGFR <15 ml/min/1.73 m², inicio de diálisis crónica o trasplante renal), duplicación de la creatinina sérica, y muerte renal o CV. La canagliflozin 100 mg redujo significativamente el riesgo del principal criterio de valoración compuesto en función del análisis del tiempo hasta el evento [HR: 0.70; IC del 95 %: 0.59, 0.82; $p < 0.0001$] (consulte la Figura 4). El efecto del tratamiento reflejó una reducción en la progresión hacia ERT, duplicación de la creatinina sérica y muerte cardiovascular tal como se muestra en la Tabla 24 y la Figura 4. Hubo pocas muertes renales durante el ensayo. La canagliflozin 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 24: Análisis del criterio de valoración principal (incluidos los componentes individuales) y de los criterios de valoración secundarios del ensayo CREDENCE en adultos con nefropatía diabética y albuminuria

Criterio de valoración	Placebo		canagliflozin		HR [†] (IC del 95 %)
	N=2,199 (%)	Tasa de eventos*	N=2,202 (%)	Event Rate*	
Criterio de valoración compuesto primario (ERT, duplicación de creatinina sérica, muerte renal o muerte CV)	340 (15.5)	6.1	245 (11.1)	4.3	0.70 (0.59, 0.82) [‡]
ERT	165 (7.5)	2.9	116 (5.3)	2.0	0.68 (0.54, 0.86)
Duplicación de la creatinina sérica	188 (8.5)	3.4	118 (5.4)	2.1	0.60 (0.48, 0.76)
Muerte renal	5 (0.2)	0.1	2 (0.1)	0.0	
Muerte CV	140 (6.4)	2.4	110 (5.0)	1.9	0.78 (0.61, 1.00)
Muerte CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca	253 (11.5)	4.5	179 (8.1)	3.1	0.69 (0.57, 0.83) [§]

Muerte 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 del 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) [§]
ERT, duplicación de la creatinina sérica o muerte renal	224 (10.2)	4.0	153 (6.9)	2.7	0.66 (0.53, 0.81) [‡]

Conjunto de análisis por intención de tratamiento (tiempo hasta la primera ocurrencia)

Los componentes individuales no representan una descomposición de los resultados compuestos, sino la cantidad total de sujetos que experimentan un evento durante el transcurso del ensayo.

* Tasa de eventos por cada 100 años-paciente.

† El cociente de peligro (canagliflozin comparado con placebo), IC del 95 % y valor P se calculan mediante un modelo de peligros proporcional de Cox estratificados incluido el tratamiento como la variable explicativa y estratificado por eGFR de selección (de ≥ 30 a < 45 , ≥ 45 a < 60 , ≥ 60 a < 90 ml/min/1.73 m²). HR no se presenta para muerte renal debido a la pequeña cantidad de eventos en cada grupo.

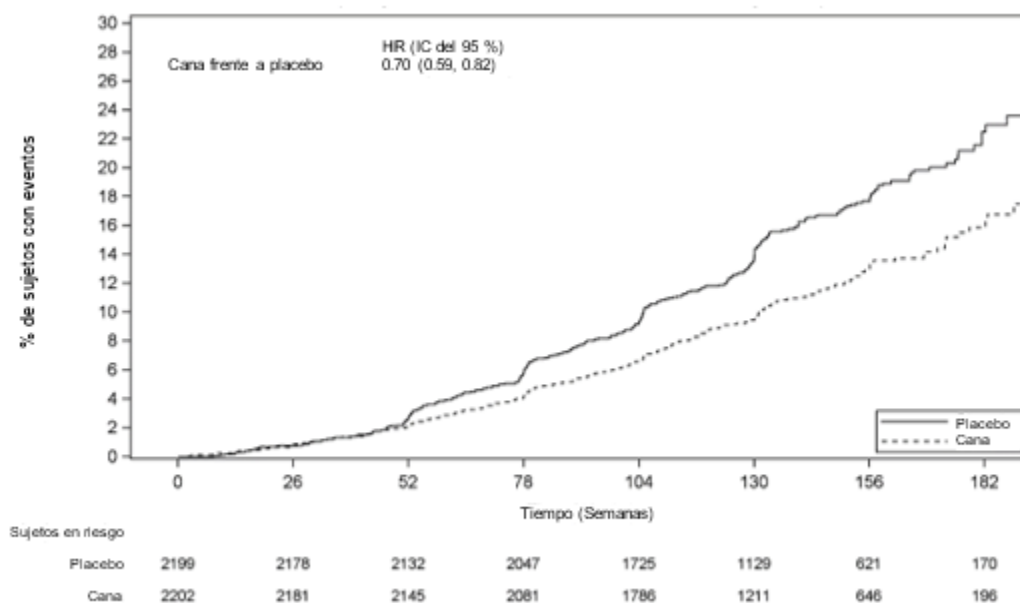
‡ Valor p < 0.0001

§ valor p < 0.001

¶ valor p < 0.02

La curva Kaplan-Meier (Figura 4) muestra el tiempo hasta la primera ocurrencia del criterio de valoración compuesto primario de ERT, duplicación de creatinina sérica, muerte renal o muerte CV. Las curvas comienzan a separarse hacia la semana 52 y continúan bifurcándose a partir de ahí.

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



16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

INVOKAMET® comprimidos se presenta en frascos de 60 unidades en las concentraciones que se indican a continuación:

INVOKAMET	CONCENTRACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS			
comprimidos de canagliflozin/metformin HCl	50 mg/500 mg	50 mg/1,000 mg	150 mg/500 mg	150 mg/1,000 mg
Color	Blanco	Beige	Amarillo	Púrpura
Identificación de los comprimidos	CM	CM	CM	CM
	155	551	215	611
	Comprimidos recubiertos en forma de cápsula			
NDC	50458-540-60	50458-541-60	50458-542-60	50458-543-60

INVOKAMET® XR comprimidos se presenta en frascos de 60 unidades en las concentraciones que se indican a continuación:

INVOKAMET XR	CONCENTRACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS			
Canagliflozin/metformin HCl, comprimidos de liberación prolongada	50 mg/500 mg	50 mg/1,000 mg	150 mg/500 mg	150 mg/1,000 mg
Color	Casi blanco a naranja claro	Rosa	Naranja	Marrón rojizo
Identificación de los comprimidos	CM1	CM3	CM2	CM4
	Comprimidos oblongos, biconvexos, recubiertos, puede verse una línea delgada en un lado del comprimido.			
NDC	50458-940-01	50458-941-01	50458-942-01	50458-943-01

Almacenamiento y manipulación

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar a una temperatura de 20 °C a 25 °C (68 °F a 77 °F); variaciones permitidas entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) [*consulte Temperatura ambiente controlada de la USP*]. Almacenar y suministrar en el envase original. Se permite el almacenamiento en una caja de pastillas o un organizador de pastillas hasta por 30 días.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea la ficha técnica del medicamento para pacientes aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

Acidosis láctica

Explique los riesgos de la acidosis láctica, sus síntomas y las afecciones que predisponen su desarrollo, como se indica en *Advertencias y precauciones (5.1)*. Aconseje a los pacientes que suspendan el tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR inmediatamente y que notifiquen de inmediato a su proveedor de atención médica si se produce hiperventilación inexplicable, mialgias, malestar general, somnolencia inusual u otros síntomas no específicos.

Una vez que un paciente se ha estabilizado con INVOKAMET o INVOKAMET XR, es poco probable que se repitan los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio del tratamiento con metformin HCl. La aparición posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica u otra enfermedad grave.

Aconseje a los pacientes sobre el consumo excesivo de alcohol mientras estén en tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR.

Informe a los pacientes sobre la importancia de los controles periódicos de la función renal y los parámetros hematológicos mientras están en tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR.

Indique a los pacientes que informen a su médico que están tomando INVOKAMET o INVOKAMET XR antes de cualquier procedimiento quirúrgico o radiológico, ya que puede ser necesario suspender temporalmente INVOKAMET o INVOKAMET XR hasta que se haya confirmado que la función renal es normal [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

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

Informe a los pacientes que INVOKAMET o INVOKAMET XR puede causar cetoacidosis potencialmente mortal y la diabetes mellitus tipo 2 y los trastornos pancreáticos (p. ej., antecedentes de pancreatitis o cirugía pancreática) son factores de riesgo.

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

Advierta a los pacientes que se les puede pedir que controlen las cetonas. Si se producen síntomas de cetoacidosis, indique a todos los pacientes que suspendan el tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR y busquen atención médica de inmediato [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

Amputación de miembros inferiores

Informe a los pacientes que INVOKAMET o INVOKAMET XR está asociado con un aumento del riesgo de amputaciones. Hable con sus pacientes acerca de la importancia de la atención preventiva de rutina de los pies. Indique a los pacientes que deben estar atentos a nuevo dolor o sensibilidad al tacto, llagas o úlceras, o infecciones que comprometen la pierna o el pie, y que busquen asesoramiento médico inmediatamente si se desarrollan dichos signos o síntomas [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

Reducción del volumen

Informe a los pacientes que puede darse hipotensión sintomática con INVOKAMET o INVOKAMET XR y que deben comunicarse con su médico si experimentan dichos síntomas [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*]. Informe a los pacientes que la deshidratación puede aumentar el riesgo de hipotensión y que deben beber suficiente líquido.

Infecciones urinarias graves

Informe a los pacientes sobre la posibilidad de que se produzcan infecciones urinarias, las cuales pueden ser graves. Proporcióneles información sobre los síntomas de esta afección. Aconséjeles que acudan al médico si se presentan estos síntomas [consulte *Advertencias y precauciones (5.5)*].

Hipoglucemia con el uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina

Informe a los pacientes que se ha notificado hipoglucemia cuando INVOKAMET o INVOKAMET XR se utiliza con insulina o secretagogos de insulina. Eduque a los pacientes o cuidadores sobre los signos y síntomas de la hipoglucemia [consulte *Advertencias y Precauciones (5.6)*].

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Informe a los pacientes que se han producido infecciones necrotizantes del perineo (gangrena de Fournier) con INVOKAMET o INVOKAMET XR. Aconseje a los pacientes buscar atención médica oportuna si presentan dolor o sensibilidad, enrojecimiento, o inflamación de los genitales o del área de los genitales hacia el recto, junto con fiebre superior a 100.4 °F o malestar [consulte *Advertencias y precauciones (5.7)*].

Infecciones micóticas genitales en mujeres (p. ej., vulvovaginitis)

Informe a las pacientes que pueden ocurrir infecciones vaginales (por ejemplo, vulvovaginitis) y bríndeles información sobre los signos y síntomas de dicha afección. Infórmeles sobre las opciones de tratamiento y cuándo buscar ayuda médica [consulte *Advertencias y precauciones (5.8)*].

Infecciones micóticas genitales en hombres (p. ej., balanitis o balanopostitis)

Informe a los pacientes hombres que pueden producirse infecciones del pene por hongos (por ejemplo, balanitis o balanopostitis), sobre todo en hombres no circuncidados y pacientes con antecedentes. Proporcióneles información sobre los signos y síntomas de la balanitis y balanopostitis (sarpullido o enrojecimiento del glande o prepucio del pene). Infórmeles sobre las opciones de tratamiento y cuándo buscar ayuda médica [consulte *Advertencias y precauciones (5.8)*].

Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes que, con la canagliflozin, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, como urticaria, sarpullido, anafilaxia y angioedema. Aconseje a los pacientes informar inmediatamente todos los signos y síntomas que sugieran reacción alérgica o angioedema, y suspender el medicamento hasta que hayan consultado al médico que se lo recetó [consulte Advertencias y precauciones (5.9)].

Bone Fracture

Informe a los pacientes que se han notificado fracturas óseas en pacientes adultos que toman canagliflozin. Proporcióneles información sobre los factores que pueden contribuir al riesgo de sufrir fracturas [consulte Advertencias y precauciones (5.10)].

Deficiencia de vitamina B₁₂

Informe a los pacientes sobre la importancia de los controles periódicos de la función renal y los parámetros hematológicos mientras están en tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR [consulte Advertencias y precauciones (5.11)].

Análisis de laboratorio

Informe a los pacientes que los resultados de los análisis de glucosa en orina serán positivos mientras estén en tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR [consulte Interacciones farmacológicas (7)].

Mujeres con capacidad reproductiva

Informe a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad reproductiva acerca del posible riesgo del tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR para el feto [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]. Indique a las mujeres con capacidad reproductiva que deben comunicar el embarazo a su médico lo antes posible.

Informe a las mujeres que el tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR puede causar ovulación en algunas mujeres con anovulación premenopáusica, lo que puede llevar a un embarazo no deseado [consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)].

Lactancia

Informe a las mujeres que no se recomienda amamantar durante el tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR [consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)].

Administración

Indique a los pacientes que conserven los comprimidos de INVOKAMET o INVOKAMET XR en el frasco original para protegerlas de la humedad. Aconseje a los pacientes almacenar en una caja de pastillas o un organizador de pastillas hasta por 30 días.

Indique a los pacientes que tomen INVOKAMET solo según lo prescrito, dos veces al día con alimentos. Si se omite una dosis, aconseje a los pacientes que no tomen dos dosis de INVOKAMET al mismo tiempo.

Indique a los pacientes que tomen INVOKAMET XR solo según lo prescrito, una vez al día con el desayuno. Si se omite una dosis, recomiende 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 saltar la dosis omitida y tomar el medicamento al horario programado regularmente. Recomiéndeles a los pacientes que no tomen más de dos comprimidos de INVOKAMET XR al mismo tiempo.

Indique a los pacientes que INVOKAMET XR debe tragarse entero y nunca triturarse, cortarse ni masticarse, y que los componentes inactivos pueden ocasionalmente eliminarse en las heces como una masa blanda que puede parecerse al comprimido original.

Fabricado para:

Janssen Pharmaceuticals, Inc.

Titusville, NJ 08560, EE. UU.

Con licencia de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

Para información de patentes: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2014 – 2024

Guía del medicamento
INVOKAMET® (in vok' a met)
(canagliflozin y metformin hydrochloride)
comprimidos, para uso oral

y
INVOKAMET® (in vok' a met) XR
(canagliflozin y metformin hydrochloride)
comprimidos de liberación prolongada, para uso oral

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre INVOKAMET o INVOKAMET XR?

INVOKAMET e INVOKAMET XR pueden causar efectos secundarios graves, entre ellos:

- **Acidosis láctica.** Metformin, uno de los medicamentos que contienen INVOKAMET e INVOKAMET XR, puede causar una afección poco frecuente pero grave llamada acidosis láctica (acumulación de ácido láctico en la sangre) que puede causar la muerte. La acidosis láctica es una urgencia médica y debe tratarse en el hospital.

Deje de tomar INVOKAMET o INVOKAMET XR y llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene cualquiera de los siguientes síntomas de acidosis láctica:

- sensación de frío en las manos o los pies,
- se siente muy débil o cansado,
- tiene dificultad para respirar,
- tiene dolor de estómago, náuseas o vómitos, o
- arritmia o frecuencia cardíaca lenta,
- tiene dolor muscular inusual (no normal),
- tiene somnolencia inusual o duerme más de lo habitual,
- se siente mareado o aturdido.

La mayoría de las personas que han padecido acidosis láctica tenían otras afecciones que, en combinación con el uso de metformin, causaron la acidosis láctica. Informe a su proveedor de atención médica si padece alguna de las siguientes enfermedades, ya que tiene más probabilidades de sufrir acidosis láctica con INVOKAMET o INVOKAMET XR si:

- Tiene problemas renales o sus riñones se ven afectados por ciertos estudios radiológicos que utilizan una tinta inyectable.
- Tiene problemas hepáticos.
- Consume alcohol frecuentemente, o consume una gran cantidad de alcohol en corto plazo lo que lo lleva a emborracharse.
- Se deshidrata (pierde una gran cantidad de fluidos corporales). Esto puede suceder si usted tiene fiebre, vómitos o diarrea. La deshidratación también puede producirse cuando se suda mucho con la actividad o el ejercicio y no se bebe suficiente líquido.
- Se somete a una operación.
- Tiene síntomas nuevos o que empeoran de insuficiencia cardíaca congestiva, como dificultad para respirar o aumento de líquido o hinchazón de las piernas.
- Tiene un ataque cardíaco, una infección grave o un accidente cerebrovascular.
- Es mayor de 65 años.

La mejor manera de evitar tener problemas de acidosis láctica por la metformin es informar a su proveedor de atención médica si tiene alguno de los problemas de la lista anterior. Es posible que el proveedor de atención médica decida suspender el tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR durante un tiempo si usted tiene cualquiera de estos problemas.

- **Cetoacidosis diabética (aumento de cetonas en la sangre o la orina) en personas con tipo 1 y otras cetoacidosis.**

INVOKAMET e INVOKAMET XR pueden causar cetoacidosis potencialmente mortal y puede provocar la muerte. La cetoacidosis es una afección grave, que requiere tratamiento en un hospital. Las personas con diabetes tipo 1 tienen un alto riesgo de tener cetoacidosis. Las personas con diabetes tipo 2 o problemas de páncreas también tienen un mayor riesgo de tener cetoacidosis. La cetoacidosis también puede producirse en personas que: están enfermas, no pueden comer ni beber como de costumbre, se saltan comidas, siguen una dieta rica en grasas y baja en hidratos de carbono (dieta cetogénica), se administran menos insulina de lo habitual o se saltan dosis de insulina, beben demasiado alcohol, tienen una pérdida excesiva de líquidos del organismo (disminución del volumen) o se someten a una intervención quirúrgica o a un procedimiento que requiere no ingerir alimentos durante mucho tiempo (ayuno prolongado). Puede producirse cetoacidosis incluso si el nivel de azúcar en la sangre es inferior a 250 mg/dl. Su proveedor de atención médica puede pedirle que controle periódicamente las cetonas en la orina o la sangre.

- **Deje de tomar INVOKAMET o INVOKAMET XR y llame a su proveedor de atención médica o busque ayuda médica de inmediato si tiene cualquiera de los siguientes síntomas: Si es posible, verifique si hay cetonas en la orina o la sangre, incluso si su nivel de azúcar en la sangre es inferior a 250 mg/dl:**

- náuseas
- vómitos
- dolor en el área del estómago (abdominal)
- cansancio
- dificultad para respirar
- cetonas en la orina o la sangre

- **Amputaciones.** INVOKAMET o INVOKAMET XR puede aumentar el riesgo de amputaciones de las extremidades inferiores. Las amputaciones principalmente implican la extracción quirúrgica de dedos del pie o parte del pie; sin embargo, también ha habido casos de amputaciones que comprometieron la pierna, por encima y por debajo de la rodilla. Algunas personas sufrieron más de una amputación, incluso algunas en ambos lados del cuerpo.

Puede tener un mayor riesgo de amputación de extremidad inferior si:

- Tiene antecedentes de amputación.
- Tiene enfermedad cardíaca o está en riesgo de tener enfermedad cardíaca.
- Ha tenido bloqueo o estrechamiento de vasos sanguíneos, por lo general en la pierna.
- Tiene daños en los nervios (neuropatía) de la pierna.
- Ha tenido úlceras o llagas a causa de pie diabético.

Llame a su proveedor de atención médica inmediatamente si tiene un dolor nuevo o sensibilidad al tacto, alguna llaga, úlcera o infección en la pierna o el pie. Es posible que el proveedor de atención médica decida suspender el tratamiento con INVOKAMET o

INVOKAMET XR durante un tiempo si usted tiene cualquiera de estos signos o síntomas.

Hable con su proveedor de atención médica sobre el cuidado adecuado de los pies.

- **Deshidratación.** INVOKAMET o INVOKAMET XR puede causar que algunas personas se deshidraten (pierdan demasiada agua corporal). La deshidratación puede hacer que se sienta mareado, aturdido o débil, especialmente al ponerse de pie (hipotensión ortostática). Se han notificado casos de empeoramiento repentino de la función renal en personas con diabetes tipo 2 que están tomando canagliflozin, uno de los medicamentos de INVOKAMET e INVOKAMET XR.

Puede tener un mayor riesgo de deshidratación si:

- Toma medicamentos para bajar la presión arterial, incluidos los diuréticos (píldoras de agua).
- Está en una dieta baja en sodio (sal).
- Tiene problemas renales.
- Es mayor de 65 años.

Hable con su proveedor de atención médica acerca de cómo prevenir la deshidratación y acerca de cuánto líquido debería tomar a diario. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si: reduce la cantidad de alimentos que ingiere o líquidos que bebe, si no puede comer, o comienza a perder líquido del cuerpo, por ejemplo, a causa de vómitos, diarrea o por exponerse demasiado al sol.

- **Infección vaginal.** Las mujeres que toman INVOKAMET/INVOKAMET XR pueden contraer infecciones vaginales. Estas infecciones pueden ser un efecto secundario grave pero común de INVOKAMET o INVOKAMET XR. Los síntomas de una infección vaginal incluyen:

- mal olor vaginal
- flujo vaginal blanco o amarillento (el flujo puede ser grumoso o parecerse al requesón)
- picazón vaginal

- **Infección en la piel alrededor del pene (balanitis o balanopostitis).** Los hombres que toman INVOKAMET o INVOKAMET XR pueden sufrir de infecciones de la piel que rodea al pene. Los hombres no circuncidados pueden tener inflamación del pene, lo que dificulta tirar hacia atrás la piel alrededor de la punta del pene. Otros síntomas de la candidiasis del pene incluyen:

- enrojecimiento, picazón o inflamación del pene
- sarpullido en el pene
- secreción maloliente del pene
- dolor en la piel alrededor del pene

Hable con su proveedor de atención médica qué debe hacer si tiene síntomas de infección vaginal en el pene. Su proveedor de atención médica puede sugerirle que utilice un medicamento antimicótico de venta libre. Hable con su proveedor de atención médica de inmediato si usa un medicamento antimicótico de venta libre y los síntomas no desaparecen.

INVOKAMET o INVOKAMET XR puede tener otros efectos secundarios graves. Consulte “¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de INVOKAMET o INVOKAMET XR?”

¿Qué es INVOKAMET o INVOKAMET XR?

- INVOKAMET contiene 2 medicamentos recetados llamados canagliflozin (INVOKANA) y metformin hydrochloride (HCl).
- INVOKAMET XR contiene 2 medicamentos recetados llamados canagliflozin (INVOKANA) y metformin HCl de liberación prolongada.
- INVOKAMET o INVOKAMET XR pueden utilizarse junto con dieta y ejercicio para reducir el azúcar (glucosa) en sangre en adultos y niños a partir de 10 años con diabetes tipo 2.
 - Uno de los medicamentos de INVOKAMET o INVOKAMET XR, canagliflozin (INVOKANA), también puede utilizarse en adultos con diabetes tipo 2 que tengan:
 - una enfermedad cardiovascular conocida y necesitan canagliflozin para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares graves, como un ataque cardíaco, un accidente cerebrovascular o la muerte.
 - una enfermedad renal diabética (nefropatía) con una determinada cantidad de proteína en la orina y que necesitan canagliflozin para reducir el riesgo de nefropatía terminal (ERT), de empeoramiento de la función renal, demuerte cardiovascular y de hospitalización por insuficiencia cardíaca.
- INVOKAMET o INVOKAMET XR no se utiliza para reducir el azúcar (glucosa) en sangre en personas con diabetes tipo 1. Se desconoce si INVOKAMET o INVOKAMET XR es seguro y efectivo en niños menores de 10 años de edad.

No tome INVOKAMET o INVOKAMET XR si:

- tiene problemas renales graves.
- tiene una afección llamada acidosis metabólica incluida la cetoacidosis diabética (aumento de cetonas en la sangre u orina).
- es alérgico a canagliflozin, a metformin o a cualquiera de los componentes de INVOKAMET o INVOKAMET XR. Consulte el final de esta Guía del medicamento para conocer la lista de componentes de INVOKAMET e INVOKAMET XR. Los síntomas de una reacción alérgica a INVOKAMET e INVOKAMET XR pueden incluir:
 - sarpullido
 - manchas rojas con relieve en la piel (urticaria)
 - inflamación del rostro, los labios, la boca, la lengua y la garganta, lo que puede causar dificultad para respirar o tragar

Antes de tomar INVOKAMET o INVOKAMET XR, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus enfermedades, incluido si:

- Tiene diabetes tipo 1 o ha tenido cetoacidosis diabética.
- Tiene una disminución en su dosis de insulina.
- Tiene una infección grave.
- Tiene antecedentes de infección de la vagina o del pene.

- Tiene antecedentes de amputación.
- Ha tenido bloqueo o estrechamiento de vasos sanguíneos, por lo general en la pierna.
- Tiene daños en los nervios (neuropatía) de la pierna.
- Ha tenido úlceras o llagas a causa de pie diabético.
- Tiene problemas renales de moderados a graves.
- Tiene problemas hepáticos.
- Tiene antecedentes de infecciones urinarias o problemas para orinar.
- Está en una dieta baja en sodio (sal). Su proveedor de atención médica puede cambiar su dieta o su dosis de INVOKAMET o INVOKAMET XR.
- Ha tenido alguna vez una reacción alérgica a INVOKAMET o INVOKAMET XR.
- Va a recibir una inyección de tinte o agentes de contraste para un procedimiento radiográfico. Es posible que deba suspender la administración de INVOKAMET o INVOKAMET XR durante un breve período. Hable con su proveedor de atención médica sobre cuándo debe suspender INVOKAMET o INVOKAMET XR y cuándo debe volver a tomar INVOKAMET o INVOKAMET XR. Consulte **“¿Cuáles la información más importante que debo saber sobre INVOKAMET o INVOKAMET XR?”**
- Tiene problemas cardíacos, como insuficiencia cardíaca congestiva.
- Está por someterse a una cirugía o a un procedimiento que requiera no ingerir alimentos durante mucho tiempo (ayuno prolongado). Es posible que el proveedor de atención médica suspenda el tratamiento con INVOKAMET o INVOKAMET XR antes de la cirugía. Si se va a someter a una cirugía, hable con su proveedor de atención médica sobre cuándo dejar de tomar INVOKAMET o INVOKAMET XR y cuándo comenzar de nuevo.
- Está comiendo menos o hay un cambio en su dieta.
- Está deshidratado.
- Tiene o ha tenido problemas en el páncreas, como pancreatitis o cirugía pancreática.
- Consume alcohol frecuentemente, o consume una gran cantidad de alcohol en corto plazo (se “emborracha”).
- Tiene niveles bajos de vitamina B₁₂ o calcio en la sangre.
- está embarazada o planea quedar embarazada. INVOKAMET o INVOKAMET XR puede dañar al feto. Si queda embarazada mientras toma INVOKAMET o INVOKAMET XR, informe a su proveedor de atención médica lo antes posible. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de controlar su glucemia durante el embarazo.
- Es una mujer premenopáusica (antes del “cambio de vida”) que no menstrúa de manera regular o no menstrúa. INVOKAMET o INVOKAMET XR puede aumentar sus probabilidades de quedar embarazada. Hable con su proveedor de atención médica sobre las opciones anticonceptivas mientras toma INVOKAMET o INVOKAMET XR, si no está planeando quedar embarazada. Si queda embarazada mientras toma INVOKAMET o INVOKAMET XR, informe a su proveedor de atención médica de inmediato.
- está amamantando o tiene previsto hacerlo. INVOKAMET o INVOKAMET XR pueden pasar a la leche materna y dañar al bebé. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si está tomando INVOKAMET o INVOKAMET XR. No amamante mientras esté tomando INVOKAMET o INVOKAMET XR.

Informe al proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

INVOKAMET o INVOKAMET XR puede afectar a la forma en que actúan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar a la forma en que actúa INVOKAMET o INVOKAMET XR. Conozca qué medicamentos toma. Lleve una lista de ellos y muéstresela a su proveedor de atención médica y a su farmacéutico cuando obtenga un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar INVOKAMET o INVOKAMET XR?

- Si le recetan INVOKAMET, tómelo por vía oral 2 veces al día con las comidas exactamente como su proveedor de atención médica le indique. Tomar INVOKAMET con las comidas puede reducir las probabilidades de sufrir malestar estomacal.
- Si le recetan INVOKAMET XR, tómelo por vía oral 1 vez al día con el desayuno exactamente como su proveedor de atención médica le indique. Tomar INVOKAMET XR con una comida puede reducir las probabilidades de sufrir malestar estomacal.
- Trague el comprimido de INVOKAMET XR entero. No corte, triture ni mastique los comprimidos.
- A veces puede expulsar una masa blanda en las heces (deposiciones) que se parece a los comprimidos de INVOKAMET XR. Es normal ver esto en las heces.
- Su proveedor de atención médica puede cambiar su dosis si es necesario.
- Su proveedor de atención médica puede indicarle que tome INVOKAMET o INVOKAMET XR junto con otros medicamentos para la diabetes. Los niveles bajos de azúcar en la sangre pueden ser más frecuentes cuando se toma INVOKAMET o INVOKAMET XR con otros medicamentos para la diabetes. Consulte **“¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de INVOKAMET o INVOKAMET XR?”**
- Su proveedor de atención médica puede indicarle que deje de tomar INVOKAMET o INVOKAMET XR al menos 3 días antes de cualquier intervención quirúrgica o procedimiento que requiera no ingerir alimentos durante mucho tiempo (ayuno prolongado).
- Si omite una dosis de INVOKAMET, tómela tan pronto lo recuerde. Si ya es casi la hora de su próxima dosis, omita la dosis olvidada y tome el medicamento a la próxima hora programada regularmente. No tome 2 comprimidos de INVOKAMET al mismo tiempo. Consulte con su proveedor de atención médica si tiene preguntas sobre la dosis olvidada.
- Si omite una dosis de INVOKAMET XR, tómela tan pronto lo recuerde. Si ya es casi la hora de su próxima dosis, omita la dosis olvidada y tome el medicamento a la próxima hora programada regularmente. No tome más de 2 comprimidos de INVOKAMET XR al mismo tiempo. Consulte con su proveedor de atención médica si tiene preguntas sobre la dosis olvidada.

- Si toma demasiado INVOKAMET o INVOKAMET XR, llame a su proveedor de atención médica o a la línea de ayuda por envenenamiento al 1-800-222-1222 o acuda inmediatamente a la sala de emergencias del hospital más cercano.
- Cuando su cuerpo se encuentra bajo ciertos tipos de estrés, tales como fiebre, trauma (como un accidente de auto), infección o cirugía, la cantidad de medicamento para la diabetes que usted necesita puede variar. Avísele a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene cualquiera de estas afecciones y siga sus instrucciones.
- INVOKAMET e INVOKAMET XR harán que los análisis de orina para la glucosa den positivos.
- Su proveedor de atención médica puede realizarle determinados análisis de sangre antes de que empiece a tomar INVOKAMET o INVOKAMET XR y durante el tratamiento, según sea necesario. Su proveedor de atención médica puede cambiar su dosis de INVOKAMET o INVOKAMET XR en función de los resultados de sus análisis de sangre.

¿Qué debo evitar mientras tomo INVOKAMET o INVOKAMET XR?

- Evite beber alcohol muy a menudo o beber mucho alcohol en poco tiempo (emborracharse). Puede aumentar las probabilidades de sufrir efectos secundarios graves.

¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de INVOKAMET o INVOKAMET XR?

INVOKAMET o INVOKAMET XR pueden causar efectos secundarios graves, entre ellos:

- Consulte “¿Cuáles la información más importante que debo saber sobre INVOKAMET o INVOKAMET XR?”
- **Infecciones urinarias graves.** En personas que toman canagliflozin, uno de los medicamentos de INVOKAMET e INVOKAMET XR, se han producido infecciones graves de las vías urinarias que pueden llevar a la hospitalización. Hable con su proveedor de atención médica si tiene signos o síntomas de una infección urinaria tales como: sensación de ardor al orinar, necesidad de orinar con frecuencia o de inmediato, dolor en la parte inferior del estómago (pelvis) o sangre en la orina. En ocasiones, las personas pueden tener fiebre alta, dolor de espalda, náuseas o vómitos.
- **Bajo nivel de azúcar en sangre (hipoglucemia).** Si toma INVOKAMET o INVOKAMET XR junto con otro medicamento que pueda causar un nivel bajo de azúcar en sangre, como una sulfonilurea o insulina, su riesgo de tener un nivel bajo de azúcar en sangre es mayor. Puede ser necesario reducir la dosis de su sulfonilurea o insulina mientras toma INVOKAMET o INVOKAMET XR. Los signos y síntomas de hipoglucemia pueden incluir:
 - dolor de cabeza
 - confusión
 - hambre
 - temblores o sensación de nerviosismo
 - somnolencia
 - mareos
 - taquicardia
 - debilidad
 - irritabilidad
 - sudoración
- **Una infección bacteriana poco frecuente, pero grave, que causa daño al tejido debajo de la piel (fascitis necrotizante) en la zona entre el ano y los genitales (perineo) y alrededor de ellos.** Se han dado casos de fascitis necrotizante del perineo en personas que toman canagliflozin, uno de los medicamentos de INVOKAMET e INVOKAMET XR. La fascitis necrotizante del perineo puede provocar la hospitalización, puede requerir varias cirugías y puede causar la muerte. **Busque atención médica de inmediato si tiene fiebre o se siente muy débil, cansado o incómodo (malestar) y desarrolla algunos de los siguientes síntomas en la zona entre y alrededor del ano y los genitales:**
 - dolor o sensibilidad
 - inflamación
 - enrojecimiento de la piel (eritema)
- **Reacción alérgica grave.** Si tiene cualquier síntoma de una reacción alérgica grave, deje de tomar INVOKAMET o INVOKAMET XR y llame a su proveedor de atención médica de inmediato o acuda a la sala de emergencia del hospital más cercano. Consulte “No tome INVOKAMET o INVOKAMET XR si:”. Su proveedor de atención médica puede darle un medicamento para su reacción alérgica y recetarle un medicamento diferente para su diabetes.
- **Huesos rotos (fracturas).** Se han observado huesos rotos en pacientes que toman canagliflozin. Consulte con su proveedor de atención médica acerca de los factores que pueden aumentar el riesgo de sufrir fracturas óseas.
- **Niveles bajos de vitamina B₁₂ (deficiencia de vitamina B₁₂).** El uso de metformin durante períodos largos puede causar una disminución en la cantidad de vitamina B₁₂ en la sangre, especialmente si ya tuvo niveles bajos de vitamina B₁₂ anteriormente. Su proveedor de atención médica puede pedirle análisis de sangre para comprobar sus niveles de vitamina B₁₂.

Otros efectos secundarios frecuentes de INVOKAMET o INVOKAMET XR incluyen:

- náuseas y vómitos.
- diarrea
- weakness
- gases
- malestar estomacal
- indigestión
- headache
- Cambios en la micción, incluida la necesidad urgente de orinar con más frecuencia, en cantidades mayores o por la noche

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de INVOKAMET o INVOKAMET XR.

Llame al médico para pedir asesoría médica sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

También puede informar efectos secundarios a Janssen Pharmaceuticals, Inc. al 1-800-526-7736.

¿Cómo debo almacenar INVOKAMET o INVOKAMET XR?

- Almacene INVOKAMET o INVOKAMET XR a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C (68 °F a 77 °F).
- Conserve los comprimidos de INVOKAMET o INVOKAMET XR en el frasco original para protegerlos de la humedad. Se permite el almacenamiento en una caja de pastillas o un organizador de pastillas hasta por 30 días.

Mantenga INVOKAMET e INVOKAMET XR y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de INVOKAMET o INVOKAMET XR.

Los medicamentos algunas veces se recetan para fines distintos a los enumerados en una Guía del medicamento. No utilice INVOKAMET o INVOKAMET XR para una afección para la que no ha sido recetado. No dé INVOKAMET o INVOKAMET XR a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Este medicamento puede hacerles daño.

Puede solicitarle a su proveedor de atención médica o farmacéutico información sobre INVOKAMET o INVOKAMET XR redactada especialmente para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los componentes de INVOKAMET?

Componentes activos: canagliflozin y metformin HCl

Componentes inactivos: El núcleo del comprimido contiene croscarmelosa sódica (E468), hipromelosa, estearato de magnesio (E572) y celulosa microcristalina (E460[i]). The magnesium stearate is vegetable-sourced. Además, el recubrimiento del comprimido contiene macrogol/PEG3350 (E1521), alcohol polivinílico (E1203) (parcialmente hidrolizado), talco (E553b), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172) (comprimidos de 50 mg/1,000 mg y 150 mg/500 mg únicamente), óxido de hierro rojo (E172) (comprimidos de 50 mg/1,000 mg, 150 mg/500 mg y 150 mg/1,000 mg únicamente) y óxido de hierro negro (E172) (comprimidos de 150 mg/1,000 mg únicamente).

¿Cuáles son los componentes de INVOKAMET XR?

Componentes activos: canagliflozin y metformin HCl

Componentes inactivos: El núcleo del comprimido contiene croscarmelosa de sodio (E468), hidroxipropilcelulosa (E463), hipromelosa, lactosa anhidra, estearato de magnesio (E572) (de origen vegetal), celulosa microcristalina (E460[i]), óxido de polietileno y celulosa microcristalina silicificada (comprimidos de 50 mg/500 mg y 50 mg/1,000 mg únicamente). Además, el recubrimiento del comprimido contiene macrogol/PEG3350 (E1521), alcohol polivinílico (E1203) (parcialmente hidrolizado), talco (E553b), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro negro (E172) (comprimidos de 50 mg/1,000 mg y 150 mg/1,000 mg, únicamente).

Elaborado para: Janssen Pharmaceuticals, Inc., Titusville, NJ 08560, EE. UU. Con licencia de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
Para información de patentes: www.janssenpatents.com © Johnson & Johnson and its affiliates 2014 – 2024

Para obtener más información sobre INVOKAMET o INVOKAMET XR, llame al 1-800-526-7736 o visite nuestros sitios web en www.invokamet.com o www.invokametxr.com.

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos. Revisado: 12/2024