

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar INVOKANA con seguridad y eficacia. Consulte la información completa de prescripción de INVOKANA.

INVOKANA® (canagliflozin) comprimidos, para uso oral
Aprobación inicial de los EE. UU.: 2013

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Indicaciones y uso (1)	12/2024
Posología y forma de administración (2.2, 2.3)	12/2024
Posología y forma de administración (2.5)	08/2024
Advertencias y precauciones (5.1)	08/2024
Advertencias y precauciones (5.2)	08/2024

INDICACIONES Y USO

INVOKANA es un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) indicado:

- 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);
- para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos graves en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida (1);
- para reducir el riesgo de 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).
- No se recomienda para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con una eGFR inferior a 30 ml/min/1.73 m² (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).
- La dosis inicial recomendada en adultos y pacientes pediátricos a partir de 10 años con diabetes mellitus tipo 2 es de 100 mg por vía oral una vez al día; se toma antes de la primera comida del día para mejorar el control glucémico.
- Se puede aumentar la dosis a 300 mg una vez al día en pacientes que toleran 100 mg una vez al día y que tienen una eGFR de 60 ml/min/1.73 m² o superior y que requieren un control glucémico adicional (2.2).
- Para todas las demás indicaciones en adultos, la dosis recomendada de INVOKANA es de 100 mg por vía oral una vez al día (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 INVOKANA debido a interacciones farmacológicas (2.4).
- Suspenda INVOKANA al menos 3 días, si es posible, antes de una cirugía o procedimientos asociados a un ayuno prolongado (2.5).

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: 100 mg, 300 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

- Reacción de hipersensibilidad grave a INVOKANA (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

INVOKANA® (canagliflozin) comprimidos

los niveles de glucosa en la sangre que se presenten y suspenda INVOKANA si se sospecha cetoacidosis. Supervise a los pacientes para la resolución de la cetoacidosis antes de reiniciar el tratamiento (5.1).

- Amputación de extremidad inferior: controle a los pacientes para detectar infecciones o úlceras en las extremidades inferiores y suspenda el tratamiento si esto ocurre (5.2).
- Reducción del volumen: puede causar lesión renal aguda. Antes de iniciar el tratamiento con INVOKANA, 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 (5.3).
- 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 (5.4).
- 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 con INVOKANA (5.5).
- 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 (5.6).
- Infecciones micóticas genitales: monitorea y trate si está indicado (5.7).
- Reacciones de hipersensibilidad: interrumpa INVOKANA y monitorea hasta que los signos y síntomas se resuelvan (5.8).
- Fractura ósea: tenga en cuenta los factores que contribuyen al riesgo de fractura antes de iniciar el tratamiento con INVOKANA (5.9).

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas más comunes (incidencia del 5 % o mayor): infecciones micóticas genitales femeninas, infección urinaria y aumento de la micción (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

Consulte la información completa de prescripción para obtener información sobre interacciones farmacológicas y la interferencia de INVOKANA 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).
- Geriatría: mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con la reducción del volumen intravascular (8.5).
- Insuficiencia renal: mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con la hipotensión y la función renal (8.6).
- Insuficiencia hepática: no recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (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*

1	INDICACIONES Y USO
2	POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
2.1	Antes de iniciar el tratamiento con INVOKANA
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-glucuronil transferasa (UGT)
2.5	Interrupción temporal para cirugía
3	FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
4	CONTRAINDICACIONES
5	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1	Cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y otras cetoacidosis
5.2	Amputación de extremidad inferior
5.3	Reducción del volumen
5.4	Urosepsis y pielonefritis
5.5	Hipoglucemia con el uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina
5.6	Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)
5.7	Infecciones micóticas genitales
5.8	Reacciones de hipersensibilidad
5.9	Fractura ósea
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
8.4	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 en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica
14.4	Resultados renales y cardiovasculares 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

1 INDICACIONES Y USO

INVOKANA (canagliflozin) se indica:

- 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;
- 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

INVOKANA no está recomendada para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

INVOKANA no se recomienda para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con una eGFR inferior a 30 ml/min/1.73 m². Es probable que INVOKANA sea ineficaz en este entorno debido a su mecanismo de acción.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Antes de iniciar el tratamiento con INVOKANA

Evaluar la función renal antes de iniciar INVOKANA y según esté clínicamente indicado [consulte Posología y forma de administración (2.3) y Advertencias y precauciones (5.3)].

En pacientes con reducción de volumen, corrija esta afección antes de iniciar INVOKANA [consulte Advertencias y precauciones (5.3) y Uso en poblaciones específicas (8.5, 8.6)].

2.2 Posología y forma de administración recomendada

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

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

Dosis recomendada para otras indicaciones en adultos

La dosis recomendada de INVOKANA es de 100 mg por vía oral una vez al día para las siguientes indicaciones en adultos:

- 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.

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

En la Tabla 1 se brindan las recomendaciones de dosis para pacientes adultos y pediátricos a partir de los 10 años con insuficiencia renal, en función de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR).

Tabla 1: 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
eGFR de 30 a menos de 60	La dosis máxima recomendada es de 100 mg al día de forma oral.
eGFR inferior a 30	• No se recomienda el inicio. • Los pacientes adultos que utilizan INVOKANA con albuminuria mayor de 300 mg/día pueden continuar con 100 mg de INVOKANA una vez al día para reducir el riesgo de nefropatía terminal (ERT), duplicación de la creatinina sérica, muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca [consulte Indicaciones y uso (1) y Uso en poblaciones específicas (8.6)].

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

Cuando se coadministra INVOKANA con un inductor de UGT (p. ej., rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir), aumente la dosis de INVOKANA según la función renal [consulte Interacciones farmacológicas (7)].

- Para pacientes con eGFR de 60 ml/min/1.73 m² o más, aumente la dosis a 200 mg una vez al día de forma oral en los pacientes que toleran actualmente

INVOKANA 100 mg una vez al día. La dosis máxima recomendada de INVOKANA es de 300 mg al día.

- Para pacientes con eGFR inferior a 60 ml/min/1.73 m², aumente la dosis a 200 mg una vez al día de forma oral en los pacientes que toleran actualmente INVOKANA 100 mg una vez al día.

2.5 Interrupción temporal para cirugía

Suspenda INVOKANA al menos 3 días, si es posible, antes de una cirugía o procedimientos asociados a un ayuno prolongado. Reanude INVOKANA cuando el paciente esté clínicamente estable y haya reanudado la ingesta oral [consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Farmacología clínica (12.2)].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Los comprimidos de INVOKANA 100 mg son comprimidos de color amarillo, con forma de cápsulas, con "CFZ" en una cara y "100" en el otro lado.
- Los comprimidos de INVOKANA 300 mg son comprimidos de color blanco, con forma de cápsulas, con "CFZ" en una cara y "300" en el otro lado.

4 CONTRAINDICACIONES

INVOKANA está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad grave a INVOKANA, como anafilaxia o angioedema [consulte Advertencias y precauciones (5.8) y Reacciones adversas (6.1, 6.2)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

En pacientes con diabetes mellitus tipo 1, INVOKANA aumenta significativamente el riesgo de cetoacidosis diabética, un evento potencialmente mortal, más allá de la tasa 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 INVOKANA. INVOKANA no está indicado 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 poscomercialización de eventos fatales de cetoacidosis en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que usan inhibidores de SGLT2, incluido INVOKANA.

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, cirugía, 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 INVOKANA [consulte Farmacología clínica (12.2)]; sin embargo, ha habido informes poscomercialización 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 INVOKANA, 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 INVOKANA.

Interrumpa INVOKANA, si es posible, en situaciones clínicas temporales que podrían predisponer a los pacientes a la cetoacidosis. Reanude INVOKANA cuando el paciente esté clínicamente estable y haya reanudado la ingesta oral [consulte Posología y forma de administración (2.5)].

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

5.2 Amputación de extremidad inferior

Se observó un aumento del riesgo de amputaciones de las extremidades inferiores asociadas con el uso de INVOKANA 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 mellitus 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 3 y 4, respectivamente [consulte Reacciones adversas (6.1)].

Las amputaciones de dedos del pie y el mediopíe (99 de cada 140 pacientes con amputaciones recibieron INVOKANA en los dos ensayos) fueron las más frecuentes; sin embargo, también se observaron amputaciones que comprometen la pierna, por encima y por debajo de la rodilla (41 de cada 140 pacientes con amputaciones recibieron INVOKANA 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 INVOKANA 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 INVOKANA si se presentan estas complicaciones.

5.3 Reducción del volumen

INVOKANA puede causar una contracción del volumen intravascular que a veces puede manifestarse como hipotensión sintomática o cambios transitorios agudos en la creatinina [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 INVOKANA. 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 INVOKANA 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.

5.4 Urosepsis y pielonefritis

Han existido informes poscomercialización de infecciones urinarias graves que incluyen urosepsis y pielonefritis que requieren la hospitalización de pacientes que reciben INVOKANA. El tratamiento con INVOKANA 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)].

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

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina causan hipoglucemia. INVOKANA puede aumentar el riesgo de hipoglucemia cuando se combina con insulina o 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.

5.6 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 INVOKANA. 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 INVOKANA 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 INVOKANA, controle de cerca los niveles de glucosa en la sangre, y proporcione una terapia alternativa para el control glucémico.

5.7 Infecciones micóticas genitales

INVOKANA 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.

5.8 Reacciones de hipersensibilidad

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

5.9 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 INVOKANA en el ensayo CANVAS [consulte Estudios clínicos (14.3)]. Tener en cuenta los factores que contribuyen al riesgo de sufrir fracturas antes de iniciar el tratamiento con INVOKANA [consulte Reacciones adversas (6.1)].

6 REACCIONES ADVERSAS

A continuación, y en otras partes del prospecto del producto, se describen las siguientes reacciones adversas importantes:

- Cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y otras cetoacidosis [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]
- Amputación de extremidad inferior [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]
- Reducción de volumen [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]

- Urosepsis y pielonefritis [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]
- Hipoglucemia con el uso concomitante de insulina o secretagogos de insulina [consulte Advertencias y precauciones (5.5)]
- Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) [consulte Advertencias y precauciones (5.6)]
- Infecciones micóticas genitales [consulte Advertencias y precauciones (5.7)]
- Reacciones de hipersensibilidad [consulte Advertencias y precauciones (5.8)]
- Fractura ósea [consulte Advertencias y precauciones (5.9)]

6.1 Experiencia en estudios clínicos

Como los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

INVOKANA ha sido evaluado en ensayos clínicos en pacientes adultos y pediátricos mayores de 10 años con diabetes mellitus tipo 2. Además, INVOKANA 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 INVOKANA fue coherente en todas las indicaciones estudiadas.

Ensayos clínicos en pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 2

Grupo de ensayos controlados con placebo para control glucémico

Los datos en la Tabla 2 se derivan de cuatro ensayos clínicos controlados con placebo de 26 semanas de duración en los que se usó INVOKANA como monoterapia en un ensayo y como terapia complementaria en tres ensayos. Estos datos reflejan la exposición de 1,667 pacientes adultos a INVOKANA y una duración media de la exposición a INVOKANA de 24 semanas. Los pacientes recibieron INVOKANA 100 mg (N=833), INVOKANA 300 mg (N=834) o placebo (N=646) una vez al día. 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 2 muestra las reacciones adversas frecuentes relacionadas con el uso de INVOKANA. Estas reacciones adversas no estaban presentes al inicio, ocurrieron más frecuentemente con INVOKANA que con el placebo y se presentaron en al menos el 2 % de los pacientes tratados con INVOKANA 100 mg o INVOKANA 300 mg.

Tabla 2: 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 INVOKANA*

Reacción adversa	Placebo N=646	INVOKANA 100 mg N=833	INVOKANA 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, polaquiria, 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 mediante estudios. Las ponderaciones del ensayo fueron proporcionales a la media armónica de los tres tamaños de muestras del tratamiento.

También se refirió con mayor frecuencia dolor abdominal en los pacientes que tomaban INVOKANA 100 mg (1.8 %), 300 mg (1.7 %) en comparación con los pacientes que tomaban placebo (0.8 %).

Ensayo controlado con placebo en nefropatía diabética

Se evaluó la ocurrencia de reacciones adversas de INVOKANA 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 INVOKANA y una duración media de la exposición a INVOKANA de 137 semanas.

- La tasa de amputaciones de extremidades inferiores asociada al uso de INVOKANA 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 % en INVOKANA 100 mg y placebo, respectivamente.

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

La ocurrencia de reacciones adversas para INVOKANA 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 INVOKANA) fueron compatibles con los que se incluyen en la Tabla 2. Los porcentajes se ponderaron mediante ensayos. Las ponderaciones del ensayo fueron proporcionales a la media armónica de los tres tamaños de muestras del tratamiento. En este grupo, INVOKANA también estuvo asociado con las reacciones adversas de fatiga (1.8 %, 2.2 % y 2.0 % con el comparador, INVOKANA 100 mg e INVOKANA 300 mg, respectivamente) y pérdida de energía (es decir, astenia) (0.6 %, 0.7 % y 1.1 % con el comparador, INVOKANA 100 mg e INVOKANA 300 mg, respectivamente).

En el grupo de ocho ensayos clínicos, la tasa de incidencia de pancreatitis (aguda o crónica) fue del 0.1 %, 0.2 % y 0.1 % con el comparador, INVOKANA 100 mg e INVOKANA 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 pacientes adultos con el comparador, INVOKANA 100 mg e INVOKANA 300 mg, respectivamente. Cinco pacientes experimentaron reacciones adversas de hipersensibilidad graves con INVOKANA, las que incluyeron 4 pacientes con urticaria y 1 paciente con un sarpullido difuso y urticaria a las pocas horas de la exposición a INVOKANA. Entre estos pacientes, 2 debieron suspender el tratamiento con INVOKANA. Un paciente con urticaria presentó recurrencia cuando se reinició el tratamiento con INVOKANA.

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 % con el comparador, INVOKANA 100 mg e INVOKANA 300 mg, respectivamente.

A continuación, se presentan otras reacciones adversas que se produjeron con mayor frecuencia con INVOKANA que con el comparador:

Amputación de extremidad inferior

Se observó un aumento del riesgo de amputaciones de las extremidades inferiores asociadas con el uso de INVOKANA 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. 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 3 y 4, respectivamente.

Tabla 3: Amputaciones en el ensayo CANVAS en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica

	Placebo N=1,441	INVOKANA 100 mg N=1,445	INVOKANA 300 mg N=1,441	INVOKANA (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)

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

	Placebo N=2,903	INVOKANA 100 mg (con ajuste ascendente hasta 300 mg) N=2,904
Pacientes con una amputación, n (%)	25 (0.9)	45 (1.5)
Total de amputaciones	36	59
Tasa de incidencia de amputaciones (por cada 1,000 años-paciente)	4.2	7.5
Cociente de peligro (IC del 95 %)	--	1.80 (1.10, 2.93)

Nota: 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.

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 e INVOKANA, 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 INVOKANA debido a la cantidad limitada de casos.

Reacciones adversas relacionadas con la reducción del volumen

INVOKANA produce diuresis osmótica, lo que puede causar a su vez reducciones en el volumen intravascular. En ensayos clínicos de control glucémico, el tratamiento con INVOKANA 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 5) [consulte Uso en poblaciones específicas (8.5 y 8.6)].

Tabla 5: Proporción de 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* %	INVOKANA 100 mg %	INVOKANA 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 INVOKANA de 85 semanas, la proporción de pacientes que experimentaron caídas fue del 1.3 %, 1.5 % y 2.1 % con el comparador, INVOKANA 100 mg e INVOKANA 300 mg, respectivamente. El mayor riesgo de sufrir caídas para pacientes tratados con INVOKANA se observó dentro de 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, INVOKANA 100 mg e INVOKANA 300 mg, respectivamente. Los pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales fueron más propensos a desarrollar infecciones micóticas genitales con INVOKANA. Las pacientes que desarrollaron infecciones micóticas genitales con INVOKANA fueron más propensas a experimentar recurrencia y requerir tratamiento con agentes antimicóticos orales o tópicos y agentes antimicrobianos. En mujeres, la suspensión debido a infecciones micóticas genitales ocurrió en 0 % y 0.7 % de las pacientes tratadas con placebo e INVOKANA, 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, INVOKANA 100 mg e INVOKANA 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 INVOKANA fueron más propensos a experimentar infecciones recurrentes (22 % con INVOKANA en comparación con ninguna con placebo) y requirieron tratamiento con agentes antifúngicos y agentes antimicrobianos orales o tópicos más que los pacientes tratados con comparadores. En hombres, la suspensión debido a infecciones micóticas genitales ocurrió en el 0 % y 0.5 % de los pacientes tratados con placebo e INVOKANA, respectivamente.

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

Hipoglucemia

En todos los ensayos de control glucémico, 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 INVOKANA se administró junto con insulina o sulfonilureas (Tabla 6).

Tabla 6: Incidencia de la hipoglucemia* en ensayos clínicos aleatorizados en adultos de control glucémico

Monoterapia (26 semanas)	Placebo (N=192)	INVOKANA 100 mg (N=195)	INVOKANA 300 mg (N=197)
Total [N (%)]	5 (2.6)	7 (3.6)	6 (3.0)
En combinación con metformin HCl (26 semanas)	Placebo + metformin HCl (N=183)	INVOKANA 100 mg + metformin HCl (N=368)	INVOKANA 300 mg + metformin HCl (N=367)
Total [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 (52 semanas)	Glimepiride + metformin HCl (N=482)	INVOKANA 100 mg + metformin HCl (N=483)	INVOKANA 300 mg + metformin HCl (N=485)
Total [N (%)]	165 (34.2)	27 (5.6)	24 (4.9)
Grave [N (%)]†	15 (3.1)	2 (0.4)	3 (0.6)
En combinación con sulfonilurea (18 semanas)	Placebo + sulfonilurea (N=69)	INVOKANA 100 mg + sulfonilurea (N=74)	INVOKANA 300 mg + sulfonilurea (N=72)
Total [N (%)]	4 (5.8)	3 (4.1)	9 (12.5)
En combinación con metformin HCl + sulfonilurea (26 semanas)	Placebo + metformin HCl + sulfonilurea (N=156)	INVOKANA 100 mg + metformin HCl + sulfonilurea (N=157)	INVOKANA 300 mg + metformin HCl + sulfonilurea (N=156)
Total [N (%)]	24 (15.4)	43 (27.4)	47 (30.1)
Grave [N (%)]†	1 (0.6)	1 (0.6)	0
En combinación con metformin HCl + sulfonilurea (52 semanas)	Sitagliptin + metformin HCl + sulfonilurea (N=378)		INVOKANA 300 mg + metformin HCl + sulfonilurea (N=377)
Total [N (%)]	154 (40.7)		163 (43.2)
Grave [N (%)]†	13 (3.4)		15 (4.0)
En combinación con metformin HCl + pioglitazone (26 semanas)	Placebo + metformin HCl + pioglitazone (N=115)	INVOKANA 100 mg + metformin HCl + pioglitazone (N=113)	INVOKANA 300 mg + metformin HCl + pioglitazone (N=114)
Total [N (%)]	3 (2.6)	3 (2.7)	6 (5.3)
En combinación con insulina (18 semanas)	Placebo (N=565)	INVOKANA 100 mg (N=566)	INVOKANA 300 mg (N=587)
Total [N (%)]	208 (36.8)	279 (49.3)	285 (48.6)
Grave [N (%)]†	14 (2.5)	10 (1.8)	16 (2.7)

* 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).

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, INVOKANA

100 mg e INVOKANA 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.

Análisis de laboratorio y de diagnóstico por imágenes

Aumentos en la creatinina sérica y disminuciones en eGFR

El inicio de INVOKANA causa un aumento en la creatinina sérica y una disminución en la GFR estimada. En pacientes adultos 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 invierte después de la suspensión del tratamiento, lo que sugiere que los cambios hemodinámicos agudos pueden desempeñar un papel en los cambios de la función renal observados con INVOKANA.

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 inicial en el 5.3 %, 5.0 % y 8.8 % de los hombres tratados con placebo, INVOKANA 100 mg e INVOKANA 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 INVOKANA 100 mg y en el 1.3 % de los pacientes tratados con INVOKANA 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, 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 en adultos tratados con INVOKANA 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 INVOKANA. Los cambios medios (cambios de porcentaje) desde el inicio en los niveles de colesterol LDL relativos al placebo fueron del 4.4 mg/dl (4.5 %) y 8.2 mg/dl (8.0 %) con INVOKANA 100 mg e INVOKANA 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 INVOKANA en adultos. Los cambios medios (cambios de porcentaje) desde el inicio en los niveles de colesterol no HDL relativos al placebo fueron de 2.1 mg/dl (1.5 %) y 5.1 mg/dl (3.6 %) con INVOKANA 100 mg e INVOKANA 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 INVOKANA 100 mg y 0.51 g/dl (3.8 %) con INVOKANA 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, INVOKANA 100 mg e INVOKANA 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 INVOKANA 100 mg e INVOKANA 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 INVOKANA y del 0.4 % en el antebrazo distal para los pacientes aleatorizados a INVOKANA 300 mg. El cambio ajustado por placebo en el antebrazo distal para pacientes aleatorizados a INVOKANA 100 mg fue del 0 %.

Ensayo clínico en pacientes pediátricos mayores de 10 años con diabetes mellitus tipo 2

INVOKANA 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 INVOKANA de 48.3 semanas [consulte 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 INVOKANA fue similar al observado en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

6.2 Experiencia en poscomercialización

Se identificaron reacciones adversas adicionales durante el uso de INVOKANA posterior a la aprobación. 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.

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)

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Tabla 7: Interacciones farmacológicas de importancia clínica con INVOKANA

Inductores de la enzima UGT	
Impacto clínico:	Los inductores de enzimas UGT reducen la exposición a la canagliflozin, lo que puede reducir la eficacia de INVOKANA.
Intervención:	Para pacientes con eGFR de 60 ml/min/1.73 m ² o más, si se administra conjuntamente un inductor de UGT con INVOKANA, aumente la dosis diaria a 200 mg en los pacientes que toleran actualmente INVOKANA 100 mg al día. Se puede aumentar la dosis diaria total a 300 mg una vez al día en pacientes que toleran actualmente INVOKANA 200 mg y que requieren control glucémico adicional. Para pacientes con eGFR de menos de 60 ml/min/1.73 m ² , si se administra conjuntamente un inductor de UGT con INVOKANA, aumente la dosis diaria a 200 mg en los pacientes que toleran actualmente INVOKANA 100 mg al día. Considere agregar otro agente antihiper glucémico en pacientes que requieren control glucémico adicional [consulte Posología y forma de administración (2.3) y Farmacología clínica (12.3)].
Ejemplos:	Rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir.
Insulina o secretagogos de insulina	
Impacto clínico:	El riesgo de hipoglucemia aumenta cuando INVOKANA se usa de manera concomitante con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina.
Intervención:	El uso concomitante puede requerir una dosis más baja del secretagogo de insulina o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.
Digoxin	
Impacto clínico:	La canagliflozin aumenta la exposición a digoxin [consulte Farmacología clínica (12.3)].
Intervención:	Monitorear a los pacientes que toman INVOKANA con digoxin concomitante para determinar la necesidad de ajustar la dosis de digoxin.
Litio	
Impacto clínico:	El uso concomitante de un inhibidor de SGLT2 con litio puede disminuir las concentraciones séricas de litio.
Intervención:	Vigilar la concentración sérica de litio con más frecuencia al inicio de INVOKANA y durante los cambios de dosis.
Interferencia con análisis de laboratorio/medicamentos	
Prueba de glucosa en orina positiva	
Impacto clínico:	Los inhibidores de SGLT2 aumentan la excreción de glucosa en orina, lo que dará lugar a pruebas de glucosa en orina positivas.
Intervención:	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)	
Impacto clínico:	Las mediciones de 1,5-AG no son fiables en la evaluación del control glucémico en los pacientes que reciben inhibidores de SGLT2.
Intervención:	No se recomienda monitorear el control glucémico con ensayo de 1,5 AG en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Se recomienda el uso de métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

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

Los datos limitados con INVOKANA en mujeres embarazadas no son suficientes para determinar si existe un riesgo de defectos importantes de nacimiento o abortos espontáneos asociado con medicamentos. 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.

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 morbidez relacionada con macrosomía.

Datos en animales

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 embrionario 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.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No existe información acerca de la presencia de INVOKANA en la leche materna, los efectos en los lactantes ni de los efectos 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, aconseje a las mujeres que no se recomienda el uso de INVOKANA si está amamantando.

Datos

Datos en animales

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.

8.4 Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de INVOKANA 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 INVOKANA para esta indicación está respaldado por la evidencia de un ensayo doble ciego controlado con placebo 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 [consulte Farmacología Clínica (12.3) y Estudios Clínicos (14.2)]. El perfil de seguridad de los pacientes pediátricos tratados con INVOKANA fue similar al observado en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de INVOKANA en pacientes pediátricos:

- 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

En 13 ensayos clínicos de INVOKANA, 2,294 pacientes de 65 años de edad y mayores, y 351 pacientes de 75 años de edad y mayores estuvieron expuestos a INVOKANA [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 INVOKANA (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 INVOKANA respecto al placebo en los pacientes mayores (65 años o más; -0.61 % con INVOKANA 100 mg y -0.74 % con INVOKANA 300 mg en relación con el placebo) en comparación con los pacientes más jóvenes (-0.72 % con INVOKANA 100 mg y -0.87 % con INVOKANA 300 mg respecto al placebo).

8.6 Insuficiencia renal

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de INVOKANA 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) [consulte Estudios clínicos (14.1)]. Estos pacientes tuvieron menos eficacia glucémica general, y los pacientes tratados con 300 mg por día tuvieron aumentos en el potasio en suero, que fueron transitorios y similares para el final del ensayo. Los pacientes con insuficiencia renal que usan INVOKANA 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 (5.3)].

Los ensayos de eficacia y seguridad con INVOKANA 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)].

8.7 Insuficiencia hepática

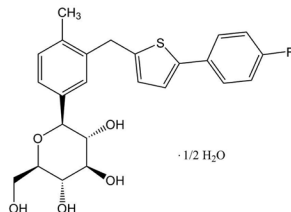
No es necesario realizar ajustes de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado el uso de INVOKANA en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por consiguiente, no se recomienda su uso [consulte Farmacología clínica (12.3)].

10 SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, póngase en contacto con la línea de ayuda por envenenamiento (1-800-222-1222) o con un médico toxicólogo para obtener recomendaciones adicionales para el manejo de una sobredosis. Es también razonable utilizar las medidas de apoyo habituales, por ejemplo, eliminación del material no absorbido del tubo gástrico, emplear monitoreo clínico y establecer tratamientos de apoyo según lo indique 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.

11 DESCRIPCIÓN

INVOKANA® (canagliflozin) contiene canagliflozin, un inhibidor del SGLT2, el transportador responsable de la reabsorción de la mayoría de glucosa filtrada por el riñón. La canagliflozin, el ingrediente activo de INVOKANA, se conoce químicamente como (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metilfenil]-D-glucitol hemihidrato y su fórmula y peso molecular son C₂₄H₂₅FO₅S•1/2 H₂O y 453.53, respectivamente. La fórmula estructural de la canagliflozin es:



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

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

Los componentes inactivos del núcleo del comprimido son croscarmelosa sódica (E468), hidroxipropil celulosa (E463), lactosa anhidra, 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 que consiste en los siguientes excipientes: óxido de hierro amarillo (E172) (solo en

comprimidos de 100 mg), macrogol/PEG3350 (E1521), alcohol polivinílico (E1203) (parcialmente hidrolizado), talco (E553b) y dióxido de titanio (E171).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

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.

12.2 Farmacodinámica

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. 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. En los ensayos de una sola dosis en pacientes sanos y con diabetes tipo 2, el tratamiento con canagliflozin 300 mg antes de una comida mixta retrasó la absorción de la glucosa intestinal y redujo la glucosa postprandial.

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

La farmacocinética de canagliflozin es similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Después de la administración por vía oral de dosis única de INVOKANA 100 mg y 300 mg, las concentraciones plasmáticas máximas (mediana de T_{max}) de canagliflozin se producen dentro de 1 a 2 horas después de la dosis. La concentración máxima (C_{max}) 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.

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta media de canagliflozin es aproximadamente del 65 %. La coadministración de una comida con alto contenido de grasa con canagliflozin no tuvo efecto sobre la farmacocinética de canagliflozin; por lo tanto, INVOKANA puede tomarse con o sin alimentos. Sin embargo, en función del potencial para reducir las variaciones de glucosa postprandial debido a la absorción de glucosa intestinal demorada, se recomienda tomar INVOKANA antes de la primera comida del día [consulte Posología y forma de administración (2.2)].

Distribución

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.

Metabolismo

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-glucuronidos inactivos.

El metabolismo mediado por CYP3A4 (oxidativo) de canagliflozin es mínimo (aproximadamente el 7 %) en los seres humanos.

Excreción

Tras la administración de una dosis oral única [¹⁴C] 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-glucuronido, respectivamente. La circulación enterohepática de canagliflozin fue insignificante.

INVOKANA® (canagliflozin) comprimidos

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.

Poblaciones específicas

Pacientes pediátricos

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.

Pacientes con insuficiencia renal

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 (5.3)*].

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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 *Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

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

Estudios de interacción farmacológica

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 8: 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 <i>Interacciones farmacológicas (7)</i> 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 se requiere ajuste de dosis de INVOKANA para los siguientes:				
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 ethinyl estradiol 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

INVOKANA® (canagliflozin) comprimidos

Tabla 9: Efecto de la canagliflozin sobre la exposición sistémica a medicamentos coadministrados

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 <i>Interacciones farmacológicas (7)</i> 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 de ethinyl estradiol y 0.15 mg de levonorgestrel	200 mg QD por 6 días	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 por 6 días	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-glyburid	1.03 (0.97; 1.09)	0.96 (0.88; 1.04)
Hydrochlorothiazide	25 mg QD por 35 días	300 mg QD durante 7 días	Hydrochlorothiazide	0.99 (0.95; 1.04)	0.94 (0.87; 1.01)
Metformin HCl	2,000 mg	300 mg QD por 8 días	Metformin HCl	1.20 (1.08; 1.34)	1.06 (0.93; 1.20)
Simvastatin	40 mg	300 mg QD durante 7 días	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

[†] AUC_{inf} para medicamentos administrados como dosis única y AUC_{24 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

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

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.

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.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

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

Se estudió INVOKANA (canagliflozin) como monoterapia, en combinación con metformin HCl, sulfonilurea, metformin HCl y sulfonilurea, metformin HCl y sitagliptin, metformin HCl y una tiazolidinedione (p. ej., pioglitazone), y en combinación con insulina (con o sin otros agentes antihiper glucémicos). La eficacia de INVOKANA 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. También se evaluó INVOKANA en adultos de 55 a 80 años de edad y en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Monoterapia

Un total de 584 pacientes adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con dieta y ejercicios participaron en un ensayo doble ciego de 26 semanas, controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de INVOKANA. La edad promedio fue de 55 años, el 44 % de los pacientes eran hombres y la eGFR basal media fue de 87 ml/min/1.73 m². Los pacientes que tomaban otros agentes antihiper glucémicos (N=281) suspendieron el agente y se sometieron a un período de reposo farmacológico de 8 semanas seguido por un período de preinclusión doble ciego, de 2 semanas con placebo. Los pacientes que no tomaban agentes antihiper glucémicos (N=303) ingresaron al período de preinclusión doble ciego, de 2 semanas con placebo, directamente. Después del período de preinclusión con placebo, los pacientes fueron asignados al azar a INVOKANA 100 mg, INVOKANA 300 mg o con placebo, administrados una vez al día durante 26 semanas.

Al final del tratamiento, INVOKANA 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. El tratamiento con INVOKANA 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 (consulte la Tabla 10). Los cambios medios estadísticamente significativos (p <0.001 para ambas dosis) a partir de los valores iniciales en la presión arterial sistólica en relación con el placebo fueron de -3.7 mmHg y -5.4 mmHg con INVOKANA 100 mg y 300 mg, respectivamente.

Tabla 10: Resultados de un ensayo clínico controlado con placebo de 26 semanas de duración con INVOKANA como monoterapia en adultos con diabetes mellitus tipo 2*

Parámetro de eficacia	Placebo (N=192)	INVOKANA 100 mg (N=195)	INVOKANA 300 mg (N=197)
HbA_{1c} (%)			
Valor inicial (medio)	7.97	8.06	8.01
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	0.14	-0.77	-1.03
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 95 %) [†]		-0.91 [‡] (-1.09; -0.73)	-1.16 [‡] (-1.34; -0.99)
Porcentaje de pacientes que lograron una HbA_{1c} < 7 %	21	45 [‡]	62 [‡]
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)			
Valor inicial (medio)	166	172	173
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	8	-27	-35
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 95 %) [†]		-36 [‡] (-42; -29)	-43 [‡] (-50; -37)
2 horas, glucosa postprandial (mg/dl)			
Valor inicial (medio)	229	250	254
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	5	-43	-59
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 95 %) [†]		-48 [‡] (-59.1; -37.0)	-64 [‡] (-75.0; -52.9)
Peso corporal			
Valor inicial (medio) en kg	87.5	85.9	86.9
% del cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	-0.6	-2.8	-3.9
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 95 %) [†]		-2.2 [‡] (-2.9; -1.6)	-3.3 [‡] (-4.0; -2.6)

* 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

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 INVOKANA 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 INVOKANA 100 mg, INVOKANA 300 mg, sitagliptin 100 mg o con placebo, administrados una vez al día como terapia complementaria a metformin HCl. Al final del tratamiento, INVOKANA 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 INVOKANA 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 11). Los cambios medios estadísticamente significativos (p <0.001 para ambas dosis) a partir de los valores iniciales en la presión arterial sistólica en relación con el placebo fueron de -5.4 mmHg y -6.6 mmHg con INVOKANA 100 mg y 300 mg, respectivamente.

Tabla 11: Resultados de un ensayo clínico controlado con placebo de 26 semanas de duración con INVOKANA en combinación con metformin HCl en adultos con diabetes mellitus tipo 2*

Parámetro de eficacia	Placebo + metformin HCl (N=183)	INVOKANA 100 mg + metformin HCl (N=368)	INVOKANA 300 mg + metformin HCl (N=367)
HbA_{1c} (%)			
Valor inicial (medio)	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 lograron una HbA_{1c} < 7 %	30	46 [‡]	58 [‡]
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)			
Valor inicial (medio)	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 (medio)	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
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 95 %) [†]		-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

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 INVOKANA 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 habían 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 12). 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, INVOKANA 100 mg e INVOKANA 300 mg en combinación con metformin HCl de liberación prolongada causó una mejora de importancia estadística en la HbA_{1c} en comparación con las dosis respectivas de INVOKANA (100 mg y 300 mg) solo o metformin HCl de liberación prolongada solo.

Tabla 12: Resultados del ensayo clínico controlado con principio activo de 26 semanas de INVOKANA solo o INVOKANA 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)	INVOKANA 100 mg (N=237)	INVOKANA 300 mg (N=238)	INVOKANA 100 mg + metformin HCl de liberación prolongada (N=237)	INVOKANA 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 desde los valores iniciales (media ajustada) [†]	-1.30	-1.37	-1.42	-1.77	-1.78
Diferencia con canagliflozin 100 mg (media ajustada) (IC del 95 %) [†]				-0.40 [‡] (-0.59, -0.21)	
Diferencia con canagliflozin 300 mg (media ajustada) (IC del 95 %) [†]					-0.36 [‡] (-0.56, -0.17)
Diferencia con metformin HCl de liberación prolongada (media ajustada) (IC del 95 %) [†]		-0.06 ^{‡‡} (-0.26, 0.13)	-0.11 ^{‡‡} (-0.31, 0.08)	-0.46 [‡] (-0.66, -0.27)	-0.48 [‡] (-0.67, -0.28)
Porcentaje de pacientes que lograron 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 = 0.001 ajustado por superioridad

^{‡‡} p = 0.001 ajustado por inferioridad

^{§§} 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.

INVOKANA en comparación con glimepiride, ambas como terapia complementaria de combinación 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 INVOKANA 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, los pacientes fueron escogidos al azar para terapias con INVOKANA 100 mg, INVOKANA 300 mg o glimepiride (ajuste de dosis permitido durante todo el estudio de 52 semanas a 6 u 8 mg), administrada una vez al día como terapia complementaria a metformin HCl.

Como se muestra en la Tabla 13 y la Figura 1, al final del tratamiento, INVOKANA 100 mg proporcionó reducciones similares en la HbA_{1c} a partir del nivel inicial en comparación con la glimepiride cuando se añade a la terapia con metformin HCl. INVOKANA 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 del 95 %: -0.22; -0.02). Como se muestra en la Tabla 13, el tratamiento con INVOKANA 100 mg y 300 mg una vez al día proporcionó mayores mejoras en el cambio de peso corporal porcentual, en relación con la glimepiride.

Tabla 13: Resultados de un ensayo clínico de 52 semanas de duración en el que se compara INVOKANA con glimepiride en combinación con metformin HCl en adultos con diabetes mellitus tipo 2*

Parámetro de eficacia	INVOKANA 100 mg + metformin HCl (N=483)	INVOKANA 300 mg + metformin HCl (N=485)	Glimepiride (titulada) + metformin HCl (N=482)
HbA_{1c} (%)			
Valor inicial (medio)	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 (medio)	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 (medio) en kg	86.8	86.6	86.6
% del 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)	

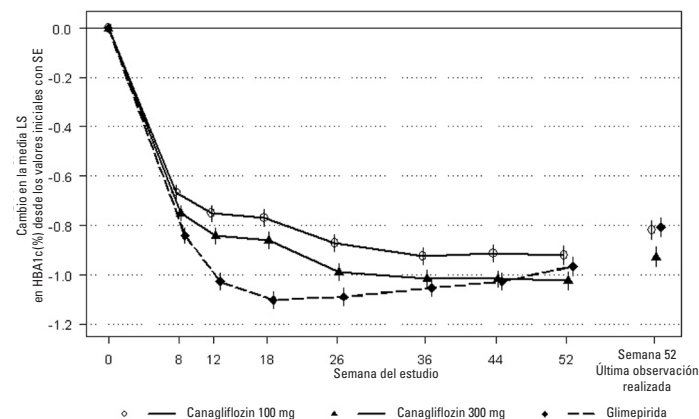
* La población con intención de tratamiento que utiliza la última observación en el ensayo previo de la terapia de rescate glucémico

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

[‡] INVOKANA + 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 INVOKANA 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)



Terapia complementaria combinada con sulfonilurea

Un total de 127 pacientes adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con monoterapia con sulfonilurea participaron en un subensayo doble ciego de 18 semanas, controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de INVOKANA en combinación con sulfonilurea. La edad promedio fue de 65 años, el 57 % de los pacientes eran hombres y la eGFR basal media fue de 69 ml/min/1.73 m². Los pacientes tratados con monoterapia con sulfonilurea en una dosis estable especificada por el protocolo (igual o mayor al 50 % de la dosis máxima) durante al menos 10 semanas completaron un período de preinclusión de 2 semanas,

INVOKANA® (canagliflozin) comprimidos

doble ciego, con placebo. Después del período de preinclusión, los pacientes con control glucémico no adecuado fueron asignados al azar a INVOKANA 100 mg, INVOKANA 300 mg o placebo, administrados una vez al día como tratamiento complementario a sulfonilurea.

Como se muestra en la Tabla 14, al final del tratamiento, INVOKANA 100 mg y 300 mg una vez al día resultó en una mejora estadísticamente significativa ($p < 0.001$ en ambas dosis) en la HbA_{1c} en comparación con el placebo cuando se agrega a sulfonilurea. El tratamiento con INVOKANA 300 mg una vez al día comparado con placebo resultó en una mayor proporción de pacientes que alcanzaron una HbA_{1c} inferior al 7 % (33 % frente a 5 %), en mayores reducciones de la glucosa plasmática en ayunas (-36 mg/dl frente a +12 mg/dl) y en mayores reducciones porcentuales del peso corporal (-2.0 % frente a -0.2 %).

Tabla 14: Resultados de un ensayo clínico controlado con placebo de 18 semanas de duración con INVOKANA en combinación con sulfonilurea en adultos con diabetes mellitus tipo 2*

Parámetro de eficacia	Placebo + sulfonilurea (N=45)	INVOKANA 100 mg + sulfonilurea (N=42)	INVOKANA 300 mg + sulfonilurea (N=40)
HbA_{1c} (%)			
Valor inicial (medio)	8.49	8.29	8.28
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	0.04	-0.70	-0.79
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 95 %) [†]		-0.74 [‡] (-1.15; -0.33)	-0.83 [‡] (-1.24; -0.41)

* 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

[‡] $p < 0.001$

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 INVOKANA 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 INVOKANA 100 mg, INVOKANA 300 mg o placebo administrados una vez al día como complemento a metformin HCl y sulfonilurea.

Al final del tratamiento, INVOKANA 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 INVOKANA 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 plasmática 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 15).

Tabla 15: Resultados de un ensayo clínico controlado con placebo de 26 semanas de duración con INVOKANA en combinación con metformin HCl y sulfonilurea en adultos con diabetes mellitus tipo 2*

Parámetro de eficacia	Placebo + metformin HCl y sulfonilurea (N=156)	INVOKANA 100 mg + metformin HCl y sulfonilurea (N=157)	INVOKANA 300 mg + metformin HCl y sulfonilurea (N=156)
HbA_{1c} (%)			
Valor inicial (medio)	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) (IC del 95 %) [†]		-0.71 [‡] (-0.90; -0.52)	-0.92 [‡] (-1.11; -0.73)
Porcentaje de pacientes que lograron una A1C <7 %	18	43 [‡]	57 [‡]
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)			
Valor inicial (medio)	170	173	168
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	4	-18	-31

INVOKANA® (canagliflozin) comprimidos

Tabla 15: Resultados de un ensayo clínico controlado con placebo de 26 semanas de duración con INVOKANA en combinación con metformin HCl y sulfonilurea en adultos con diabetes mellitus tipo 2* (continuación)

Parámetro de eficacia	Placebo + metformin HCl y sulfonilurea (N=156)	INVOKANA 100 mg + metformin HCl y sulfonilurea (N=157)	INVOKANA 300 mg + metformin HCl y sulfonilurea (N=156)
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 95 %) [†]		-22 [‡] (-31; -13)	-35 [‡] (-44; -25)
Peso corporal			
Valor inicial (medio) en kg	90.8	93.5	93.5
% del cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	-0.7	-2.1	-2.6
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 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 ensayo previo de la terapia de rescate glucémico

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

[‡] $p < 0.001$

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 INVOKANA 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 al azar a INVOKANA 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 INVOKANA 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 INVOKANA 300 mg. Aunque el aumento de la dosis ocurrió en la semana 4, a la mayoría (90 %) de los pacientes asignados aleatoriamente a INVOKANA se les aumentó la dosis a INVOKANA 300 mg en la semana 6 a 8.

Al final de las 26 semanas, INVOKANA tuvo una mejora estadísticamente significativa en la HbA_{1c} ($p < 0.001$) en comparación con el placebo cuando se agrega a metformin HCl y sitagliptin.

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

Parámetro de eficacia	Placebo + metformin HCl y sitagliptin (N=108*)	INVOKANA + metformin HCl y sitagliptin (N=109*)
HbA_{1c} (%)		
Valor inicial (medio)	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 (medio)	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 se asignó aleatoriamente una vez a cada grupo se analizó en INVOKANA.

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

¶ 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

INVOKANA 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 INVOKANA 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 INVOKANA 300 mg o sitagliptin 100 mg como complemento a metformin HCl y la sulfonilurea.

Como se muestra en la Tabla 17 y la Figura 2, al final del tratamiento, INVOKANA 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). INVOKANA 300 mg resultó en 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 INVOKANA 300 mg en comparación con +0.85 mmHg con sitagliptin 100 mg.

Tabla 17: Resultados de un ensayo clínico de 52 semanas de duración en el que se compara INVOKANA con sitagliptin en combinación con metformin HCl y sulfonilurea en adultos con diabetes mellitus tipo 2*

Parámetro de eficacia	INVOKANA 300 mg + metformin HCl y sulfonilurea (N=377)	Sitagliptin 100 mg + metformin HCl y sulfonilurea (N=378)
HbA_{1c} (%)		
Valor inicial (medio)	8.12	8.13
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	-1.03	-0.66
Diferencia con la sitagliptin (media ajustada) (IC del 95 %) [†]	-0.37 [‡] (-0.50; -0.25)	
Porcentaje de pacientes que lograron una HbA_{1c} <7 %	48	35
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)		
Valor inicial (medio)	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 (medio) en kg	87.6	89.6
% del 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)	

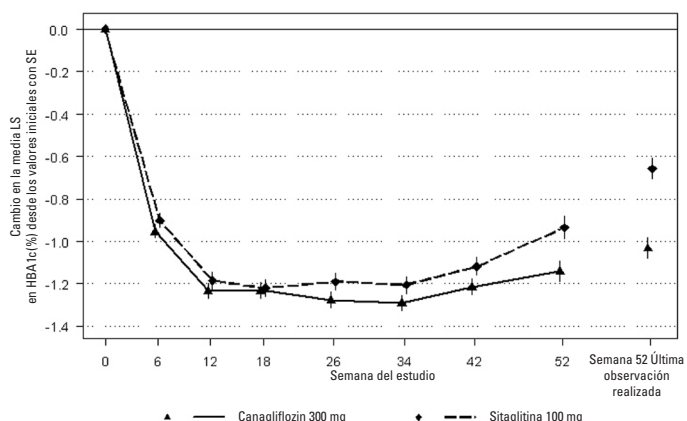
* La población con intención de tratamiento que utiliza la última observación en el ensayo previo de la terapia de rescate glucémico

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

[‡] INVOKANA + metformin HCl + sulfonilurea se considera no inferior a sitagliptin + metformin HCl + sulfonilurea porque el límite máximo de este intervalo de confianza es inferior al margen de no inferioridad especificado previamente de <0.3 %

[§] p <0.001

Figura 2: Cambio medio de la HbA_{1c} en adultos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con INVOKANA 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)



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 INVOKANA 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 INVOKANA 100 mg, INVOKANA 300 mg o placebo administrados una vez al día como complemento a metformin HCl y pioglitazone.

Al final del tratamiento, INVOKANA 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 INVOKANA 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 plasmática 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 18). Los cambios medios estadísticamente significativos (p <0.05 para ambas dosis) a partir de los valores iniciales en la presión arterial sistólica en relación con el placebo fueron de -4.1 mmHg y -3.5 mmHg con INVOKANA 100 mg y 300 mg, respectivamente.

Tabla 18: Resultados de un ensayo clínico controlado con placebo de 26 semanas de duración con INVOKANA en combinación con metformin HCl y pioglitazone en adultos con diabetes mellitus tipo 2*

Parámetro de eficacia	Placebo + metformin HCl y pioglitazone (N=115)	INVOKANA 100 mg + metformin HCl y pioglitazone (N=113)	INVOKANA 300 mg + metformin HCl y pioglitazone (N=114)
HbA_{1c} (%)			
Valor inicial (medio)	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) (IC del 95 %) [†]		-0.62 [‡] (-0.81; -0.44)	-0.76 [‡] (-0.95; -0.58)
Porcentaje de pacientes que lograron una HbA_{1c} <7 %	33	47 [‡]	64 [‡]
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)			
Valor inicial (medio)	164	169	164
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	3	-27	-33
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 95 %) [†]		-29 [‡] (-37; -22)	-36 [‡] (-43; -28)

Tabla 18: Resultados de un ensayo clínico controlado con placebo de 26 semanas de duración con INVOKANA en combinación con metformin HCl y pioglitazone en adultos con diabetes mellitus tipo 2* (continuación)

Parámetro de eficacia	Placebo + metformin HCl y pioglitazone (N=115)	INVOKANA 100 mg + metformin HCl y pioglitazone (N=113)	INVOKANA 300 mg + metformin HCl y pioglitazone (N=114)
Peso corporal			
Valor inicial (medio) en kg	94.0	94.2	94.4
% del cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	-0.1	-2.8	-3.8
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 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 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

Terapia complementaria combinada con insulina (con o sin otros agentes antihiper glucémicos)

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 INVOKANA en combinación con insulina. La edad promedio fue de 63 años, el 66 % de los pacientes eran hombres y la eGFR basal media fue de 75 ml/min/1.73 m². Los pacientes tratados 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 70 % de los pacientes habían estado en un régimen de insulina basal/bolo. Después del período de preinclusión, se les asignó aleatoriamente a los pacientes INVOKANA 100 mg, INVOKANA 300 mg o placebo administrados una vez al día como complemento a insulina. La dosis basal de insulina diaria media fue de 83 unidades, que fue similar en todos los grupos de tratamiento.

Al final del tratamiento, INVOKANA 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 insulina. El tratamiento con INVOKANA 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 plasmática en ayunas (GPA), y en reducciones porcentuales del peso corporal en comparación con el placebo (consulte la Tabla 19). Los cambios medios estadísticamente significativos (p <0.001 para ambas dosis) a partir de los valores iniciales en la presión arterial sistólica en relación con el placebo fueron de -2.6 mmHg y -4.4 mmHg con INVOKANA 100 mg y 300 mg, respectivamente.

Tabla 19: Resultados del ensayo clínico de 18 semanas controlado con placebo de INVOKANA en combinación con insulina ≥30 unidades/día (con o sin otros agentes antihiper glucémicos orales) en adultos con diabetes mellitus tipo 2*

Parámetro de eficacia	Placebo + insulina (N=565)	INVOKANA 100 mg + insulina (N=566)	INVOKANA 300 mg + insulina (N=587)
HbA_{1c} (%)			
Valor inicial (medio)	8.20	8.33	8.27
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	0.01	-0.63	-0.72
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 95 %) [†]		-0.65 [‡] (-0.73; -0.56)	-0.73 [‡] (-0.82; -0.65)
Porcentaje de pacientes que lograron una HbA_{1c} <7 %	8	20 [‡]	25 [‡]
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)			
Valores iniciales	169	170	168
Cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	4	-19	-25
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 97.5 %) [†]		-23 [‡] (-29; -16)	-29 [‡] (-35; -23)

Tabla 19: Resultados del ensayo clínico de 18 semanas controlado con placebo de INVOKANA en combinación con insulina ≥30 unidades/día (con o sin otros agentes antihiper glucémicos orales) en adultos con diabetes mellitus tipo 2* (continuación)

Parámetro de eficacia	Placebo + insulina (N=565)	INVOKANA 100 mg + insulina (N=566)	INVOKANA 300 mg + insulina (N=587)
Peso corporal			
Valor inicial (medio) en kg	97.7	96.9	96.7
% del cambio desde los valores iniciales (media ajustada)	0.1	-1.8	-2.3
Diferencia con el placebo (media ajustada) (IC del 97.5 %) [†]		-1.9 [‡] (-2.2; -1.6)	-2.4 [‡] (-2.7; -2.1)

* 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

Ensayo en pacientes de 55 a 80 años

Un total de 714 pacientes de entre 55 y 80 años de edad con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con una terapia actual para la diabetes (ya sea dieta y ejercicios solos o en combinación con agentes orales o parenterales) participaron en un ensayo doble ciego de 26 semanas, controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de INVOKANA en combinación con el tratamiento actual para la diabetes. La edad promedio fue de 64 años, el 55 % de los pacientes eran hombres y la eGFR basal media fue de 77 ml/min/1.73 m². Los pacientes se asignaron aleatoriamente en una proporción de 1:1:1 al agregado de INVOKANA 100 mg, INVOKANA 300 mg o placebo, administrado una vez al día. Al final del tratamiento, INVOKANA proporcionó mejoras de importancia estadística desde el valor inicial en relación al placebo en HbA_{1c} (p <0.001 para ambas dosis) de 0.57 % (IC del 95 %: -0.71 %; -0.44 %) para INVOKANA 100 mg y -0.70 % (IC del 95 %: -0.84 %; -0.57 %) para INVOKANA 300 mg [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.5)].

Control glucémico en pacientes con insuficiencia renal moderada

Un total de 269 pacientes adultos con diabetes tipo 2 y una eGFR inicial de 30 ml/min/1.73 m² a menos de 50 ml/min/1.73 m² controlada inadecuadamente con una terapia actual para la diabetes participaron en un ensayo clínico doble ciego de 26 semanas, controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de INVOKANA en combinación con el tratamiento actual para la diabetes (dieta o terapia con agentes antihiper glucémicos, y el 95 % de los pacientes con insulina o sulfonilurea). La edad promedio fue de 68 años, el 61 % de los pacientes eran hombres y la eGFR basal media fue de 39 ml/min/1.73 m². Los pacientes se asignaron aleatoriamente en una proporción de 1:1:1 al agregado de INVOKANA 100 mg, INVOKANA 300 mg o placebo, administrado una vez al día.

Al final del tratamiento, INVOKANA 100 mg e INVOKANA 300 mg una vez por día proporcionaron mayores reducciones en la HbA_{1c} en relación con el placebo (-0.30 % [IC del 95 %: -0.53 %; -0.07 %] y -0.40 %, [IC del 95 %: -0.64 %; -0.17 %], respectivamente) [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3), *Reacciones adversas* (6.1), *Uso en poblaciones específicas* (8.6) y *Estudios clínicos* (14.4)].

14.2 Ensayo de control glucémico 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 INVOKANA (84 pacientes) o placebo (87 pacientes) como complemento de dieta y ejercicio, metformin HCl (≥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 INVOKANA cuya HbA_{1c} era ≥7.0 % y cuya eGFR ≥60 ml/min/1.73 m² fueron aleatorizados de nuevo para continuar con INVOKANA 100 mg por vía oral una vez al día (n=16) o para aumentar la dosis a INVOKANA 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/1.73 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 20).

Tabla 20: Resultados en la semana 26 en un ensayo controlado con placebo de INVOKANA 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)	INVOKANA (N=84)
HbA_{1c} (%)		
Valor inicial (medio)	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 (medio)	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 del valor basal de HbA_{1c}).

[†] Imputación múltiple utilizando el enfoque de abandono recuperado con 1000 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.

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

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 media fue de 89 mg/dl, el HDL media 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 betabloqueadores, 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 21. 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 21: 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

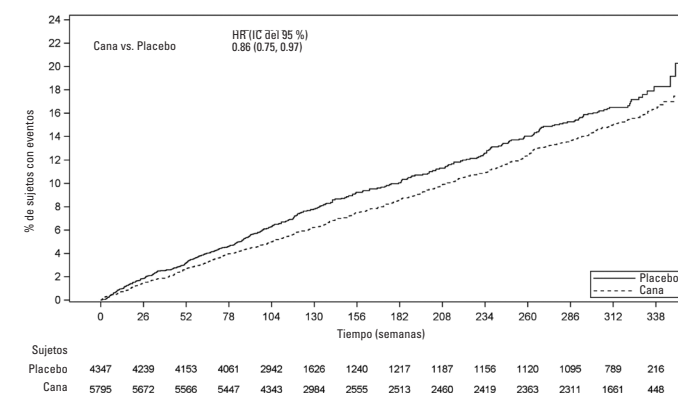
[†] Valor P para superioridad (bilateral) = 0.0158

[‡] 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 aparición de ECAM en adultos con diabetes mellitus tipo 2



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

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 por 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.

INVOKANA® (canagliflozin) comprimidos

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 antihiperglucémicos (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 principal 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 22 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 22: 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

	Placebo		canagliflozin		
Criterio de valoración	N=2,199 (%)	Tasa de eventos*	N=2,202 (%)	Tasa de eventos*	HR [†] (IC del 95 %)
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

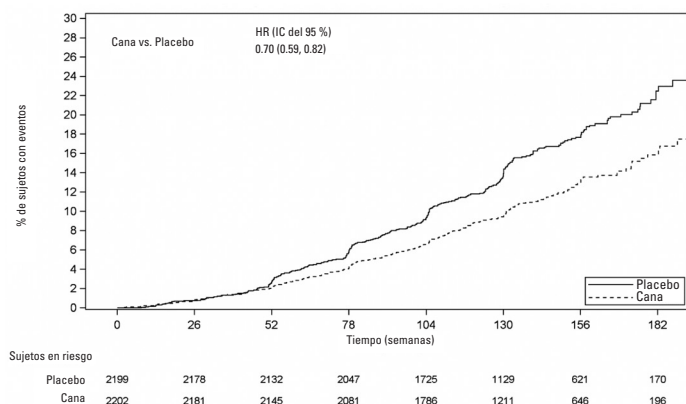
§ Valor p <0.001

¶ Valor p <0.02

INVOKANA® (canagliflozin) comprimidos

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

Los comprimidos de INVOKANA® (canagliflozin) están disponibles en las concentraciones y presentaciones que se indican a continuación:

Los comprimidos de 100 mg son de color amarillo, con forma de cápsulas, con “CFZ” en una cara y “100” en el otro lado.

NDC 50458-140-30 Frasco de 30

NDC 50458-140-90 Frasco de 90

NDC 50458-140-50 Frasco de 500

Los comprimidos de 300 mg son de color blanco, con forma de cápsulas, con “CFZ” en una cara y “300” en el otro lado.

NDC 50458-141-30 Frasco de 30

NDC 50458-141-90 Frasco de 90

NDC 50458-141-50 Frasco de 500

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].

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).

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

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

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.

Adverta 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 INVOKANA y busquen atención médica de inmediato [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Lower Limb Amputation

Informe a los pacientes que INVOKANA 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 (5.2)].

Reducción del volumen

Informe a los pacientes que puede darse hipotensión sintomática con INVOKANA y recomiéndeles que deben comunicarse con su médico si experimentan dichos síntomas [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]. Informe a los pacientes que la deshidratación puede aumentar el riesgo de hipotensión y que deben beber suficiente líquido.

Hipoglucemia con el uso concomitante de insulina y secretagogos de insulina

Informe a los pacientes que se ha notificado hipoglucemia cuando INVOKANA 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 (5.5)*].

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 (5.4)*].

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Informe a los pacientes que se han producido infecciones necrotizantes del perineo (gangrena de Fournier) con INVOKANA. 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 (5.6)*].

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

Informe a las pacientes que pueden producirse infecciones vaginales y proporcióneles la información necesaria acerca de los signos y síntomas de infecciones vaginales por hongos. Infórmeles sobre las opciones de tratamiento y cuándo buscar ayuda médica [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

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 (5.7)*].

Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes que se han informado reacciones de hipersensibilidad graves tales como urticaria, sarpullido, anafilaxia y angioedema con INVOKANA. 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 (5.8)*].

Fractura ósea

Informe a los pacientes que se han reportado fracturas óseas en pacientes adultos que toman INVOKANA. Proporcióneles información sobre los factores que pueden contribuir al riesgo de sufrir fracturas [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*].

Embarazo

Informe a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad reproductiva acerca del posible riesgo del tratamiento con INVOKANA 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.

Lactancia

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

Análisis de laboratorio

Informe a los pacientes que, debido a su mecanismo de acción, los pacientes que toman INVOKANA tendrán un resultado positivo en las pruebas de glucosa en orina [*consulte Interacciones farmacológicas (7)*].

Omisión de la dosis

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. Aconseje a los pacientes que no tomen dos dosis de INVOKANA al mismo tiempo.

Componente activo fabricado en Bélgica

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 2013 – 2024

**Guía del medicamento
INVOKANA® (in-vo-KAHN-a)
(canagliflozin)
comprimidos, para uso oral**

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre INVOKANA?

INVOKANA puede causar efectos secundarios graves, entre los que se incluyen:

- **Cetoacidosis diabética (aumento de cetonas en la sangre o la orina) en personas con tipo 1 y otras cetoacidosis.** INVOKANA puede 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 INVOKANA 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 | ◦ cansancio |
| ◦ vómitos | ◦ dificultad para respirar |
| ◦ dolor en el área del estómago (abdominal) | ◦ cetonas en la orina o la sangre |

- **Amputaciones.** INVOKANA puede aumentar su riesgo de amputaciones de extremidad inferior. 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 INVOKANA 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.** INVOKANA 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 INVOKANA.

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 INVOKANA pueden contraer infecciones vaginales. Estas infecciones pueden ser un efecto secundario grave, pero común de INVOKANA. 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

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre INVOKANA? (continuación)

- **Infección de la piel que rodea al pene (balanitis o balanopostitis).** Los hombres que toman INVOKANA pueden sufrir de infecciones de la piel que rodea al pene. Los hombres que no estén circuncidados pueden padecer de 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
 - secreción maloliente del pene
 - sarpullido en el 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.

¿Qué es INVOKANA?

- INVOKANA es un medicamento con receta que se utiliza:
 - junto con una dieta y ejercicios, para disminuir el nivel de azúcar (glucosa) en la sangre en adultos y niños a partir de los 10 años con diabetes tipo 2.
 - para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares graves, como un infarto de miocardio, un accidente cerebrovascular o la muerte en adultos con diabetes tipo 2 que padezcan una enfermedad cardiovascular conocida.
 - para reducir el riesgo de nefropatía terminal (ERT), empeoramiento de la función renal, muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad renal diabética (nefropatía) con una determinada cantidad de proteína en la orina.
- INVOKANA no está recomendado para disminuir el azúcar (glucosa) en sangre en personas con diabetes tipo 1.
- INVOKANA no está recomendado para disminuir el azúcar (glucosa) en sangre en personas con diabetes tipo 2 con problemas renales graves.
- Se desconoce si INVOKANA es seguro y efectivo en niños menores de 10 años de edad.

No tome INVOKANA si:

- Es alérgico a la canagliflozin o cualquiera de los componentes en INVOKANA. Consulte el final de esta Guía del medicamento para obtener una lista de los componentes en INVOKANA. Los síntomas de la reacción alérgica a INVOKANA 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 INVOKANA, informe a su proveedor de atención médica de todas sus enfermedades, incluso 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.
- 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 la dosis de INVOKANA.
- 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 INVOKANA antes de someterse a una cirugía. Si se va a someter a una cirugía, hable con su proveedor de atención médica sobre cuándo dejar de tomar INVOKANA 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”).
- Alguna vez ha tenido una reacción alérgica a INVOKANA.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. INVOKANA puede dañar al bebé nonato. Si queda embarazada mientras toma INVOKANA, dígame 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.

Antes de tomar INVOKANA, informe a su proveedor de atención médica de todas sus enfermedades, incluso si: (continuación)

- Está amamantando o tiene previsto hacerlo. INVOKANA puede pasar a la leche materna y puede dañar a su bebé. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si está tomando INVOKANA. No amamante mientras toma INVOKANA.

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.

INVOKANA puede afectar la acción de otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar la acción de INVOKANA. 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 INVOKANA?

- Tome INVOKANA por vía oral 1 vez al día exactamente como su proveedor de atención médica le indique.
- Su proveedor de atención médica le indicará la dosis de INVOKANA y cuándo debe tomarlo. Su proveedor de atención médica puede cambiar su dosis si es necesario.
- Es mejor tomar INVOKANA antes de la primera comida del día.
- Su proveedor de atención médica también puede indicarle que tome INVOKANA junto con otros medicamentos para la diabetes. Puede sufrir hipoglucemia con más frecuencia cuando toma INVOKANA con otros medicamentos para la diabetes. Consulte **“¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de INVOKANA?”**
- Su proveedor de atención médica puede indicarle que deje de tomar INVOKANA al menos 3 días antes de cualquier intervención quirúrgica o procedimiento que requiera no ingerir alimentos ni agua durante mucho tiempo (ayuno prolongado).
- Si olvida una dosis, tómela no bien se acuerde. 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 dos dosis de INVOKANA al mismo tiempo. Consulte a su proveedor de atención médica si tiene preguntas sobre la dosis olvidada.
- Si toma demasiado INVOKANA, llame a su proveedor de atención médica, a la línea Poison Help al 1-800-222-1222 o vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato.
- 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 si tiene alguna de estas afecciones y siga sus instrucciones.
- INVOKANA hará 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 INVOKANA y durante el tratamiento, según sea necesario. Su proveedor de atención médica puede cambiar su dosis de INVOKANA en función de los resultados de sus análisis de sangre.

¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de INVOKANA?

INVOKANA puede causar efectos secundarios graves, entre los que se incluyen:

Consulte **“¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre INVOKANA?”**

- **Infecciones urinarias graves.** Ha habido casos de infecciones urinarias graves que pueden causar la hospitalización en personas que toman INVOKANA. 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 INVOKANA con otro medicamento que puede provocar que baje su glucemia, como sulfonilurea o insulina, el riesgo de hipoglucemia es mayor. Puede tener que reducir la dosis del medicamento sulfonilurea o insulina mientras toma INVOKANA.

Los signos y síntomas de hipoglucemia pueden incluir:

- | | | |
|--|---------------|-----------------|
| ○ dolor de cabeza | ○ somnolencia | ○ debilidad |
| ○ confusión | ○ mareos | ○ irritabilidad |
| ○ hambre | ○ taquicardia | ○ sudoración |
| ○ temblores o sensación de nerviosismo | | |

- **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.** La fascitis necrotizante del perineo ha ocurrido en personas que toman INVOKANA. 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 INVOKANA y llame a su proveedor de atención médica de inmediato o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano. Consulte **“No tome INVOKANA si:”**. Su proveedor de atención médica puede darle un medicamento para su reacción alérgica y recetarle un medicamento diferente para su diabetes.

¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de INVOKANA? (continuación)

- **Huesos rotos (fracturas).** Se han observado fracturas óseas en pacientes que toman INVOKANA. Consulte con su proveedor de atención médica acerca de los factores que pueden aumentar el riesgo de sufrir fracturas óseas.

Los efectos secundarios más comunes de INVOKANA incluyen:

- Infecciones vaginales y candidiasis del pene (Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre INVOKANA?”)
- 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 efectos secundarios posibles de INVOKANA.

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 INVOKANA?

- Almacene INVOKANA a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C (68 °F a 77 °F).
- **Mantenga INVOKANA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Información general sobre el uso seguro y eficaz de INVOKANA.

Los medicamentos algunas veces se recetan para fines distintos a los enumerados en una Guía del medicamento. No tome INVOKANA para una enfermedad para la cual no fue recetado. No le dé INVOKANA a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Este medicamento puede hacerles daño.

Puede pedir a su proveedor de atención médica o farmacéutico información sobre INVOKANA que está dirigida a profesionales de la salud.

¿Cuáles son los componentes de INVOKANA?

Componente activo: canagliflozin

Componentes inactivos: croscarmelosa sódica (E468), hidroxipropilcelulosa (E463), lactosa anhidro, estearato de magnesio (E572) y celulosa microcristalina (E460[i]). Además, el recubrimiento del comprimido contiene óxido de hierro amarillo (E172) (solo en comprimidos de 100 mg), macrogol/PEG3350 (E1521), alcohol polivinílico (E1203) (parcialmente hidrolizado), talco (E553b) y dióxido de titanio (E171).

Componente activo fabricado en Bélgica. 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 2013 - 2024

Para obtener más información sobre INVOKANA, llame al 1-800-526-7736 o visite nuestro sitio web en www.invokana.com.

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

Revisado: 12/2024

cp-39636v10