



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-64966182-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-64966182-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada INVOKANA / CANAGLIFLOZINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CANAGLIFLOZINA 100 mg (correspondiente a 102 mg de Canagliflozina hemihidrato) - COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CANAGLIFLOZINA 300 mg (correspondiente a 300 mg de Canagliflozina hemihidrato); aprobada por Certificado N° 57.690.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada INVOKANA / CANAGLIFLOZINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CANAGLIFLOZINA 100 mg

(correspondiente a 102 mg de Canagliflozina hemihidrato) - COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CANAGLIFLOZINA 300 mg (correspondiente a 300 mg de Canagliflozinahemihidrato), el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-53893061-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-53893152-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.690, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-64966182-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.08.05 15:06:37 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.05 15:06:40 -0300'

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



INVOKANA®
CANAGLIFLOZINA 100 y 300 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Estadounidense
Vía de administración oral

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Canagliflozina 100 mg (correspondiente a 102 mg de Canagliflozina hemihidrato)
Excipientes: Estearato de magnesio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, lactosa anhidra, Opadry II 85F92209 amarillo (Polivinil alcohol - parcialmente hidrolizado, Macrogol 3350, Talco, Dióxido de titanio E171, Óxido de hierro amarillo E172).

Cada comprimido recubierto de 300 mg contiene:

Canagliflozina 300 mg (correspondiente a 306 mg de Canagliflozina hemihidrato)
Excipientes: Estearato de magnesio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, lactosa anhidra, Opadry II 85F18422 blanco (Polivinil alcohol - parcialmente hidrolizado, Macrogol 3350, Talco, Dióxido de titanio E171).

ACCIÓN TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, otros fármacos hipoglucemiantes, excluidas las insulinas. Código ATC: A10BX11.

INDICACIONES

INVOKANA® (canagliflozina) está indicado:

- como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.
- para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos importantes (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal) en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida (ECV).

Limitación de uso

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: YK

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-65187913-APN-DGA#ANMAT

Página 6 de 423

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



INVOKANA® no está recomendado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Antes del inicio de INVOKANA®

Evaluar la función renal antes de iniciar INVOKANA® y periódicamente de allí en adelante (ver “Advertencias y precauciones”).

En pacientes con disminución del volumen no tratados previamente con canagliflozina, normalizar el estado del volumen antes de iniciar INVOKANA® (ver “Advertencias y precauciones” y “Uso en poblaciones específicas”).

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de INVOKANA® (canagliflozina) es 100 mg una vez al día, tomada antes de la primera comida del día. En pacientes que toleran INVOKANA® 100 mg una vez al día y que tienen una TFGe de 60 ml/min/1,73 m² o mayor y que requieren un control glucémico adicional, la dosis puede aumentarse a 300 mg una vez al día (ver “Posología y forma de administración”, “Propiedades farmacológicas” e “Información de orientación al paciente”).

Pacientes con insuficiencia renal

La dosis de INVOKANA® es limitada a 100 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada que tienen una TFGe de 45 a menos de 60 ml/min/1,73 m².

No se recomienda iniciar INVOKANA® en pacientes que tienen una TFGe menor de 45 ml/min/1,73 m².

No se recomienda el uso de INVOKANA® cuando la TFGe es persistentemente menor a 45 ml/min/1,73 m² (ver “Advertencias y Precauciones” y “Uso en Poblaciones Específicas”).

INVOKANA® está contraindicado en pacientes que tienen una TFGe menor de 30 ml/min/1,73 m² (ver “Contraindicaciones”).

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

IF-2018-6518/915-APN-DGA#ANMAT

Farm. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 7 de 423

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



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

Si se coadministra un inductor de UGTs (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) con INVOKANA®, considerar aumentar la dosis a 300 mg una vez al día en pacientes que actualmente toleran INVOKANA® 100 mg una vez al día y que tienen una TFGe de 60 ml/min/1,73 m² o mayor y que requieren un control glucémico adicional (ver “Interacciones medicamentosas”).

Considerar otro agente antihiper glucémico en pacientes con una TFGe de 45 a menos de 60 ml/min/1,73 m² que están recibiendo tratamiento concurrente con un inductor de UGT.

CONTRAINDICACIONES

- Reacción de hipersensibilidad seria a INVOKANA®, como anafilaxia o angioedema (ver “Advertencias y Precauciones” y “Reacciones Adversas”).
- Insuficiencia renal severa (TFGe menor de 30 ml/min/1,73 m²), enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, por sus siglas en inglés), o pacientes en diálisis (ver “Advertencias y Precauciones” y “Uso en Poblaciones Específicas”).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Amputación de miembros inferiores

Se observó un riesgo aproximadamente 2 veces mayor de amputaciones de extremidades inferiores asociado con el uso de INVOKANA® en CANVAS y CANVAS-R, dos ensayos aleatorizados, controlados con placebo que evaluaron pacientes con diabetes tipo 2 con enfermedad cardiovascular establecida o que estaban en riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular. Se observó el riesgo de amputaciones de miembros inferiores en ambos regímenes de dosis de 100 mg y 300 mg una vez al día. Los datos de amputación de CANVAS y CANVAS-R se muestran en las Tablas 2 y 3, respectivamente (ver “Reacciones Adversas”).

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

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: YK

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
FE 2018-6518/013-APNDGA#ANMAT
Página 3 de 56

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



pacientes con amputaciones recibiendo INVOKANA® en los dos ensayos). Algunos pacientes tuvieron múltiples amputaciones, algunas involucrando ambos miembros inferiores.

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

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

Hipotensión

INVOKANA® causa contracción del volumen intravascular. Puede ocurrir hipotensión sintomática después de iniciar la administración de INVOKANA® (ver “Reacciones Adversas”), en particular en pacientes con insuficiencia de la función renal (TFGe menor de 60 ml/min/1,73 m²), pacientes de edad avanzada, pacientes tratados con diuréticos o con medicamentos que interfieren con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ACE], bloqueantes de los receptores de angiotensina [BRA]) o pacientes con presión sanguínea sistólica baja. Antes de iniciar INVOKANA® en pacientes con una o más de estas características, el estado del volumen debe evaluarse y corregirse. Monitorear los signos y síntomas después de iniciar el tratamiento.

Cetoacidosis

Se han identificado reportes de cetoacidosis, una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en la vigilancia posterior a la comercialización en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 que reciben inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2), incluyendo INVOKANA®. Se han reportado casos fatales de cetoacidosis en pacientes en tratamiento con INVOKANA®. INVOKANA® no está indicado para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (ver “Indicaciones”).

Los pacientes tratados con INVOKANA® que presentan signos y síntomas consistentes de acidosis metabólica severa deben ser evaluados para detectar cetoacidosis independientemente

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
A RODERADA

Página 4 de 56
IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



de los niveles de glucosa en sangre que presenten, dado que puede presentarse cetoacidosis asociada a INVOKANA® incluso si los niveles de glucosa en sangre son menores de 250 mg/dl. Si se sospecha cetoacidosis, debe interrumpirse la administración de INVOKANA®, el paciente debe ser evaluado y debe recibir tratamiento adecuado de inmediato. El tratamiento de la cetoacidosis puede requerir insulina y reemplazo de líquidos y carbohidratos.

En muchos de los informes posteriores a la comercialización, y particularmente en pacientes con diabetes tipo 1, no se reconoció de inmediato la presencia de cetoacidosis y se retrasó la administración del tratamiento debido a que los niveles de glucosa en sangre presentes fueron menores a los esperados para cetoacidosis diabética (a menudo menores de 250 mg/dl). Los signos y síntomas detectados fueron consistentes con deshidratación y acidosis metabólica severa e incluyeron náuseas, vómito, dolor abdominal, malestar generalizado y falta de aliento. En algunos casos, pero no en todos, se identificaron factores predisponentes de cetoacidosis, tales como la reducción de la dosis de insulina, enfermedad febril aguda, ingestión calórica reducida debido a una enfermedad o a cirugía, trastornos pancreáticos sugerentes de deficiencia de insulina (por ejemplo, diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis o cirugía pancreática) y abuso del consumo de alcohol.

Antes de iniciar la administración de INVOKANA®, deben considerarse los factores en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis, incluyendo deficiencia de insulina pancreática por cualquier causa, restricción calórica y abuso del consumo de alcohol. En pacientes tratados con INVOKANA®, debe considerarse la vigilancia de la cetoacidosis y la suspensión temporal de INVOKANA® en situaciones clínicas que se sabe predisponen a cetoacidosis (por ejemplo, ayuno prolongado debido a una enfermedad aguda o cirugía).

Lesión renal aguda

INVOKANA® causa la contracción del volumen intravascular (ver “Advertencias y Precauciones”) y puede causar lesión renal aguda. Ha habido reportes posteriores a la comercialización de lesiones renales agudas, algunas de las cuales han requerido hospitalización y diálisis, en pacientes tratados con INVOKANA®; algunos informes involucraron a pacientes menores de 65 años de edad.

Antes de iniciar la administración de INVOKANA® deben considerarse los factores que pueden predisponer a los pacientes a lesiones renales agudas, incluyendo hipovolemia, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva y medicamentos concomitantes (diuréticos, inhibidores de ACE, BRA, AINES). Debe considerarse suspender temporalmente INVOKANA® en casos de ingesta oral reducida (como enfermedad aguda o ayuno) o pérdida

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Farm. HUEI-PING-TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 10 de 423

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



de líquidos (como enfermedades gastrointestinales o exposición excesiva al calor); los pacientes deben vigilarse para detectar signos y síntomas de lesiones renales agudas. Si se produce una lesión renal aguda, debe suspenderse la administración de INVOKANA® de inmediato y brindar el debido tratamiento.

El inicio de la administración de INVOKANA® puede aumentar la creatinina sérica y disminuye la TFGe. Los pacientes con hipovolemia pueden ser más susceptibles a estos cambios (ver “Reacciones Adversas”). Debe evaluarse la función renal antes de iniciar la administración de INVOKANA® y supervisarse periódicamente a partir de entonces. Se recomienda realizar un ajuste de la dosis y vigilar la función renal con mayor frecuencia en pacientes que tienen una TFGe menor de 60 ml/min/1,73 m². No se recomienda el uso de INVOKANA® cuando la TFGe es persistentemente menor de 45 ml/min/1,73 m², y está contraindicado en pacientes que tienen una TFGe menor de 30 ml/min/1,73 m² (ver “Posología y forma de administración”, “Contraindicaciones” y “Uso en Poblaciones Específicas”).

Urosepsis y pielonefritis

Ha habido reportes posteriores a la comercialización de infecciones serias de vías urinarias incluyendo urosepsis y pielonefritis que han requerido hospitalización en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2, incluida INVOKANA®. El tratamiento con los inhibidores de SGLT2 aumenta el riesgo de infecciones de vías urinarias. Los pacientes deben ser evaluados para detectar signos y síntomas de infecciones de vías urinarias y deben recibir tratamiento de inmediato, según sea el caso (ver “Reacciones Adversas”).

Hipoglucemia con el uso concomitante con insulina y secretagogos de insulina

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

Fascitis necrotizante del perineo (Gangrena de Fournier)

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

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Farm. KUEI-PING-TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 6 de 56
Página 11 de 423

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



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

Infecciones micóticas genitales

INVOKANA® aumenta el riesgo de infecciones micóticas genitales. Los pacientes con historial de infecciones micóticas genitales y los hombres incircuncisos tienen más probabilidades de desarrollar infecciones micóticas genitales (ver “Reacciones Adversas”). Estos pacientes deben vigilarse y recibir el tratamiento adecuado.

Reacciones de hipersensibilidad

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

Fractura ósea

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

Aumentos de la lipoproteína de baja densidad (LDL-C)

Se presentan aumentos en la LDL-C relacionados con la dosis con INVOKANA® (ver “Reacciones Adversas”). Deben vigilarse los niveles de LDL-C y administrar el tratamiento adecuado después de iniciar el uso de INVOKANA®.

REACCIONES ADVERSAS

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: YK

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Página 7 de 56
IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Farm. HOEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 12 de 423

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



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

- Amputación de Miembros Inferiores (ver “Advertencias y precauciones”)
- Hipotensión (ver “Advertencias y precauciones”)
- Cetoacidosis (ver “Advertencias y precauciones”)
- Lesiones renales agudas (ver “Advertencias y precauciones”)
- Urosepsis y pielonefritis (ver “Advertencias y precauciones”)
- Hipoglucemia con el uso concomitante con insulina y secretagogos de insulina (ver “Advertencias y precauciones”)
- Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) (ver “Advertencias y precauciones”)
- Infecciones micóticas genitales (ver “Advertencias y precauciones”)
- Reacciones de hipersensibilidad (ver “Advertencias y precauciones”)
- Fractura ósea (ver “Advertencias y precauciones”)
- Aumentos de la lipoproteína de baja densidad (LDL-C) (ver “Advertencias y precauciones”)

Experiencia de estudios clínicos

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

Grupo de estudios controlados con placebo

Los datos de la Tabla 1 se derivan de cuatro estudios clínicos controlados con placebo de 26 semanas en los que se utilizó INVOKANA® como monoterapia en un ensayo y como complemento terapéutico en tres ensayos (ver “Estudios Clínicos”). Estos datos reflejan la exposición de 1.667 pacientes a INVOKANA® y un promedio de duración de la exposición a INVOKANA® de 24 semanas. Los pacientes recibieron 100 mg de INVOKANA® (N=833), INVOKANA® 300 mg (N=834) o placebo (n=646) una vez al día. La edad promedio de la población fue de 56 años y el 2% eran mayores de 75 años de edad. El cincuenta por ciento (50%) de la población era masculina y el 72% eran caucásicos, el 12% eran asiáticos, y el 5% eran negros o afroamericanos. Al inicio la población había tenido diabetes durante un promedio de 7,3 años, con un promedio de HbA1C del 8,0%, y el 20% presentaba complicaciones

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Página 13 de 423

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



microvasculares de la diabetes. La función renal basal era normal o estaba levemente alterada (TFGe promedio de 88 ml/min/1,73 m²).

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas más frecuentes asociadas con el uso de INVOKANA®. Estas reacciones adversas no estuvieron presentes al inicio, ocurrieron más comúnmente con INVOKANA® que con placebo, y se produjeron en al menos el 2% de los pacientes tratados con INVOKANA® 100 mg o INVOKANA® 300 mg.

Tabla 1: Reacciones adversas del grupo de cuatro estudios controlados con placebo de 26 semanas reportadas en ≥ 2% de los pacientes tratados con INVOKANA®*

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

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

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

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

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

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

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

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

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ACODERADA
IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT
Página 9 de 56

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



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

Grupo de estudios controlados con placebo y con activo

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

Los tipos y la frecuencia de las reacciones adversas más frecuentes observadas en el grupo de los ocho estudios clínicos (que reflejan una exposición de 6.177 pacientes a INVOKANA®), fueron consistentes con los enumerados en la Tabla 1. Los porcentajes fueron ponderados por los estudios. La importancia relativa de cada estudio fue proporcional a la media armónica de los tres tamaños de la muestra de tratamiento. En este grupo, INVOKANA® también estuvo asociado con las reacciones adversas de fatiga (1,8%, 2,2%, y 2,0%, con el comparador, INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente) y pérdida de la fuerza o energía (es decir, astenia) (0,6%, 0,7%, y 1,1%, con el comparador, INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente).

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

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

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

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

APODERADA
Página 15 de 423

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

Amputación de miembros inferiores

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

Tabla 2: AMPUTACIONES de CANVAS

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

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

Tabla 3: AMPUTACIONES de CANVAS-R

	Placebo N=2903	INVOKANA® 100mg (con ajuste ascendente a 300 mg) N=2904
Pacientes con amputación, n (%)	22 (0,9)	45 (1,5)
Amputaciones totales	36	59
Tasa de incidencia de la amputación (por 1000 pacientes-años)	4,2	7,5

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Página 11 de 56

Página 16 de 423

Relación de riesgos (IC 95%)	--	1,80 (1,10, 2,93)
------------------------------	----	-------------------

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

Carcinoma de células renales

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

Reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen

INVOKANA® causa diuresis osmótica, la cual puede causar reducciones en el volumen intravascular. En ensayos clínicos, el tratamiento con INVOKANA® estuvo asociado a un aumento dosis-dependiente de la incidencia de reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen (por ejemplo, hipotensión, mareos posturales, hipotensión ortostática, síncope y deshidratación). Se observó una mayor incidencia en pacientes en la dosis de 300 mg. Los tres factores asociados con el mayor aumento de las reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen fueron el uso de diuréticos de asa, trastorno renal moderado (TFGe de 30 a menos de 60 ml/min/1,73 m²), y edad de 75 años o más (Tabla 4) (ver “Posología y forma de administración”, “Advertencias y precauciones”, y “Uso en poblaciones específicas”).

Tabla 4: Proporción de pacientes con al menos una reacción adversa relacionada con la depleción del volumen (resultados agrupados de 8 estudios clínicos)

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

* Incluye los grupos de comparador con placebo y con activo

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

Caídas

En un grupo de nueve estudios clínicos con una duración promedio de la exposición a INVOKANA® de 85 semanas, la proporción de pacientes que experimentaron caídas fue del Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: YK

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

IF>2018-65187915-APN-DGA#ANMAT Página 12 de 56

Farm. HUIEIPING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA

Página 17 de 423

1,3%, 1,5% y 2,1% con el comparador, INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente. El mayor riesgo de caídas en los pacientes tratados con INVOKANA® se observó en las primeras semanas de tratamiento.

Trastornos de la función renal

El inicio de la administración de INVOKANA® está asociado a un aumento dosis-dependiente de la creatinina sérica y a una reducción concomitante de la TFGe (Tabla 5) (ver “Advertencias y precauciones”). Se observó que el efecto sobre la TFGe se revierte después de la interrupción del tratamiento, lo que sugiere que los cambios hemodinámicos agudos pueden desempeñar un papel en la alteración de la función renal observada con INVOKANA®.

Tabla 5: Cambios en la creatinina sérica y TFGe asociados a INVOKANA® en el grupo de cuatro estudios controlados con placebo y en un estudio en pacientes con insuficiencia renal moderada

			Placebo N=646	INVOKANA® 100 mg N=833	INVOKANA® 300 mg N=834
Grupo de cuatro estudios controlados con placebo	Valor basal	Creatinina (mg/dl)	0,84	0,82	0,82
		TFGe (ml/min/1,73 m ²)	87,0	88,3	88,8
	Cambio en la Semana 6	Creatinina (mg/dl)	0,01	0,03	0,05
		TFGe (ml/min/1,73 m ²)	-1,6	-3,8	-5,0
	Cambio al Final del Tratamiento*	Creatinina (mg/dl)	0,01	0,02	0,03
		TFGe (ml/min/1,73 m ²)	-1,6	-2,3	-3,4
			Placebo N=90	INVOKANA® 100 mg N=90	INVOKANA® 300 mg N=89
Estudio en pacientes con insuficiencia renal moderada	Valor basal	Creatinina (mg/dl)	1,61	1,62	1,63
		TFGe (ml/min/1,73 m ²)	40,1	39,7	38,5
	Cambio en la Semana 3	Creatinina (mg/dl)	0,03	0,18	0,28
		TFGe (ml/min/1,73 m ²)	-0,7	-4,6	-6,2
	Cambio al Final del Tratamiento*	Creatinina (mg/dl)	0,07	0,16	0,18
		TFGe (ml/min/1,73 m ²)	-1,5	-3,6	-4,0

* Semana 26 en la población mITT LOCF.

En el grupo de cuatro estudios controlados con placebo en el que los pacientes tenían una función renal basal normal o levemente alterada, la proporción de los pacientes que experimentaron al menos un evento de disminución significativa de la función renal, definida

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



como una TFGe menor de 80 ml/min/1,73 m² y 30% menor que el valor basal, fue del 2,1% con el placebo, 2,0% con INVOKANA® 100 mg y 4,1% con INVOKANA® 300 mg. Al final del tratamiento, el 0,5% de los pacientes tratados con el placebo, el 0,7% con INVOKANA® 100 mg y el 1,4% con INVOKANA® 300 mg tuvo una disminución significativa de la función renal.

Los pacientes con insuficiencia renal moderada al inicio del estudio experimentan cambios mayores en la media de la TFGe en relación con los pacientes con función renal normal o levemente alterada. En un estudio en pacientes con insuficiencia renal moderada con una TFGe basal de 30 a menos de 50 ml/min/1,73 m² (TFGe basal promedio de 39 ml/min/1,73 m²) (ver “Estudios Clínicos”), la proporción de pacientes que experimentaron al menos un evento de disminución significativa de la función renal, definida como una TFGe 30% menor que la basal, fue del 6,9%, 18% y 22,5%, con el placebo, INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente. Al final del tratamiento, el 4,6%, 3,4% y 2,2% de los pacientes tratados con el placebo, INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente, presentó una disminución significativa en la función renal.

Infecciones micóticas genitales

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

En el grupo de cuatro estudios clínicos controlados con placebo, las infecciones micóticas genitales masculinas (por ejemplo, balanitis por Candida, balanopostitis) se presentaron en el 0,7%, 4,2% y 3,8% de los hombres tratados con el placebo, INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente. Las infecciones micóticas genitales masculinas ocurrieron más comúnmente en los hombres incircuncisos y en varones con historial previo de balanitis o balanopostitis. Los pacientes de sexo masculino que desarrollaron infecciones micóticas genitales al recibir tratamiento con INVOKANA® presentaron más probabilidades de padecer infecciones recurrentes (22% en el tratamiento con INVOKANA® versus ninguno con

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: YK

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEIPING TSAI
CODIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
IF: 2018-65187915-APNDGA#ANMAT
Página 14 de 55

el placebo) y requirieron tratamiento con agentes antimicóticos y antimicrobianos orales o tópicos que los pacientes tratados con el comparador. En los hombres, la suspensión del tratamiento debido a infecciones micóticas genitales se presentó en el 0% y el 0,5% de los pacientes tratados con el placebo e INVOKANA®, respectivamente.

En el análisis agrupado de 8 estudios clínicos controlados, se reportó fimosis en el 0,3% de los pacientes varones no circuncidados tratados con INVOKANA® y el 0,2% requirió circuncisión para tratar la fimosis (ver “Advertencias y precauciones”).

Hipoglucemia

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

Tabla 6: Incidencia de hipoglucemia* en los estudios clínicos controlados

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

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: YK

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUETPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

En combinación con metformina + sulfonilurea (26 semanas)	Placebo + metformina + sulfonilurea (N=156)	INVOKANA® 100 mg + metformina + sulfonilurea (N=157)	INVOKANA® 300 mg + metformina + sulfonilurea (N=156)
Total [N (%)]	24 (15,4)	43 (27,4)	47 (30,1)
Severa [N (%)]†	1 (0,6)	1 (0,6)	0
En combinación con metformina + sulfonilurea (52 semanas)	Sitagliptina + metformina + sulfonilurea (N=378)		INVOKANA® 300 mg + metformina + sulfonilurea (N=377)
Total [N (%)]	154 (40,7)		163 (43,2)
Severa [N (%)]†	13 (3,4)		15 (4,0)
En combinación con metformina + pioglitazona (26 semanas)	Placebo + metformina + Pioglitazona (N=115)	INVOKANA® 100 mg + metformina + pioglitazona (N=113)	INVOKANA® 300 mg + metformina + pioglitazona (N=114)
Total [N (%)]	3 (2,6)	3 (2,7)	6 (5,3)
En combinación con Insulina (18 semanas)	Placebo (N=565)	INVOKANA® 100 mg (N=566)	INVOKANA® 300 mg (N=587)
Total [N (%)]	208 (36,8)	279 (49,3)	285 (48,6)
Severa [N (%)]†	14 (2,5)	10 (1,8)	16 (2,7)

*Número de pacientes que experimentaron al menos un evento de hipoglucemia basado en episodios documentados bioquímicamente o en eventos hipoglucémicos severos en la población de intención a tratar

† Los episodios severos de hipoglucemia fueron definidos como aquellos en los que el paciente requirió la asistencia de otra persona para recuperarse, perdió el conocimiento, o experimentó convulsiones (independientemente de si se obtuvo documentación bioquímica de un valor de glucosa bajo)

Fractura ósea

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

Pruebas de laboratorio e imagenología

Aumentos en el potasio sérico

En una población agrupada de pacientes (N=723) con insuficiencia renal moderada (TFGe de 45 a menos de 60 ml/min/1,73 m²), se presentaron aumentos en el potasio sérico mayores de Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: YK

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



5,4 mEq/L y 15% mayores que el nivel basal en el 5,3%, 5,0% y 8,8% de los pacientes tratados con el placebo, INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente. Se presentaron aumentos severos (mayores o iguales a 6,5 mEq/L) en el 0,4% de los pacientes tratados con el placebo, en ningún paciente tratado con INVOKANA® 100 mg, y en el 1,3% de los pacientes tratados con INVOKANA® 300 mg.

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

Aumentos en el magnesio sérico

Se observaron aumentos relacionados con la dosis en el magnesio sérico poco tiempo después de iniciar la administración de INVOKANA® (en las primeras 6 semanas) y se mantuvieron elevados durante todo el tratamiento. En el grupo de cuatro estudios clínicos controlados con placebo, la media del cambio porcentual en los niveles de magnesio sérico fue del 8,1% y del 9,3% con INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente, en comparación con el -0,6% con el placebo. En un estudio de pacientes con insuficiencia renal moderada (ver “Estudios Clínicos”), los niveles de magnesio sérico aumentaron en un 0,2%, 9,2% y 14,8% con el placebo, INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente.

Aumentos en el fosfato sérico

Se observaron aumentos relacionados con la dosis en los niveles de fosfato sérico con la administración de INVOKANA®. En el grupo de cuatro estudios clínicos controlados con placebo, la media del cambio porcentual en los niveles de fosfato sérico fue del 3,6% y del 5,1% con INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente, en comparación con el 1,5% con el placebo. En un estudio de pacientes con insuficiencia renal moderada (ver “Estudios Clínicos”), el promedio de los niveles de fosfato sérico aumentó en 1,2%, 5,0% y 9,3% con el placebo, INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente.

Aumentos en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y en el colesterol de lipoproteínas de densidad no alta (no-HDL-C)

En el grupo de cuatro estudios clínicos controlados con placebo, se observaron aumentos relacionados con la dosis en LDL-C asociados a la administración de INVOKANA®. Los cambios promedio (cambios porcentuales) con respecto al valor basal en LDL-C en

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



comparación con el placebo fueron de 4,4 mg/dl (4,5%) y 8,2 mg/dl (8,0%) con INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente, El promedio del nivel basal de LDL-C fue de 104 a 110 mg/dl entre los grupos de tratamiento (ver “Advertencias y precauciones”).

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

Aumentos en la hemoglobina

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

Disminuciones en la densidad mineral ósea

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

Experiencia posterior a la comercialización

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

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
GIF-2018-65187915-AN/DGA#ANMAT
Página 18 de 56

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Inductores de la enzima UGT

Rifampicina: La administración concomitante de canagliflozina con rifampicina, un inductor no selectivo de varias enzimas de UGT, incluyendo UGT1A9, UGT2B4, disminuyó el área bajo la curva (AUC) de canagliflozina en un 51%. Esta disminución en la exposición a canagliflozina puede disminuir la eficacia. Si debe coadministrarse un inductor de estos UGTs (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) con INVOKANA® (canagliflozina), considere aumentar la dosis a 300 mg una vez al día si los pacientes actualmente toleran INVOKANA® 100 mg una vez al día, tienen una TFGe mayor de 60 ml/min/1,73 m², y requieren un control glucémico adicional. Considere tratamiento con otro antihiper glucémico en pacientes con una TFGe de 45 a menos de 60 ml/min/1,73 m² que están recibiendo tratamiento concurrente con un inductor de UGT y que requieren un control glucémico adicional (ver “Posología y forma de administración” y “Propiedades farmacológicas”).

Digoxina

Se observó un aumento en el AUC y la concentración máxima promedio (C_{máx}) de la digoxina (20% y 36%, respectivamente) cuando se coadministró con INVOKANA® 300 mg (ver “Propiedades farmacológicas”). Los pacientes en tratamiento con INVOKANA® concomitante con digoxina deben ser vigilados apropiadamente.

Examen positivo de glucosa en orina

No se recomienda vigilar el control glucémico con pruebas de glucosa en orina en pacientes en tratamiento con inhibidores de SGLT2, dado que los inhibidores de SGLT2 aumentan la excreción de glucosa en la orina y causan pruebas positivas de glucosa en orina. Deben utilizarse métodos alternativos para vigilar el control de la glucemia.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEL PING IE-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



Interferencia con el ensayo de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda vigilar el control glucémico con el ensayo de 1,5-AG, ya que las mediciones de 1,5-AG no son confiables para evaluar el control glucémico en pacientes en tratamiento con inhibidores de SGLT2. Deben utilizarse métodos alternativos para vigilar el control de la glucemia.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de los riesgos

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

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

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

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

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

La diabetes mal controlada durante el embarazo aumenta el riesgo materno de padecer cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, partos prematuros, muerte fetal y

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT
Página 20 de 56
Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
Página 25 de 423

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



complicaciones en el parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal de presentar defectos de nacimiento relevantes, muerte fetal y morbilidad relacionada con macrosomía.

Datos obtenidos en animales

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

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

Lactancia

Resumen de los riesgos

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

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

Datos

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: YK

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Farm. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 21 de 56
Página 26 de 423

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



Datos obtenidos en animales

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

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

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

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

Insuficiencia renal

La eficacia y la seguridad de INVOKANA® fueron evaluadas en un ensayo que incluyó a pacientes con trastorno renal moderado (TFGe de 30 a menos de 50 ml/min/1,73 m²) (ver “Estudios Clínicos”). Estos pacientes tenían una menor eficacia glucémica global y una mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con una reducción del volumen intravascular, reacciones adversas de índole renal y disminuciones de la TFGe, en comparación con pacientes con insuficiencia renal leve o con una función renal normal (TFGe mayor de o igual a 60

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUELPING TSAUNG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Página 27 de 423

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



ml/min/1,73 m²). Se observaron aumentos promedio transitorios relacionados con la dosis en el potasio sérico poco tiempo después de iniciar la administración de INVOKANA® (es decir, en las primeras 3 semanas) en este estudio. Se presentaron aumentos en el potasio sérico mayores de 5,4 mEq/L y 15% mayores que el nivel basal en el 16,1%, 12,4% y 27,0% de los pacientes tratados con el placebo, INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente. Se registraron aumentos severos (mayores o iguales a 6,5 mEq/L) en el 1,1%, 2,2% y 2,2% de los pacientes tratados con el placebo, INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente (ver “Posología y forma de administración”, “Advertencias y precauciones” y “Reacciones Adversas”).

La eficacia y la seguridad de INVOKANA® no han sido establecidas en pacientes con insuficiencia renal severa (TFGe menor de 30 ml/min/1,73 m²), con ESRD, o que reciben tratamiento con diálisis. No se espera que INVOKANA® sea efectivo en estas poblaciones de pacientes (ver “Contraindicaciones” y “Propiedades farmacológicas”).

Insuficiencia hepática

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

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis, comuníquese con un Centro de Intoxicaciones. También es razonable emplear las medidas de apoyo usuales, por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, realizar vigilancia clínica y administrar tratamiento de apoyo de acuerdo con el estado clínico del paciente. La canagliflozina fue eliminada de manera insignificante durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas. No se espera que la canagliflozina sea dializable por diálisis peritoneal.

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

DESCRIPCIÓN

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: YK

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

IF-2018-6518915-APN-DGA#ANMAT

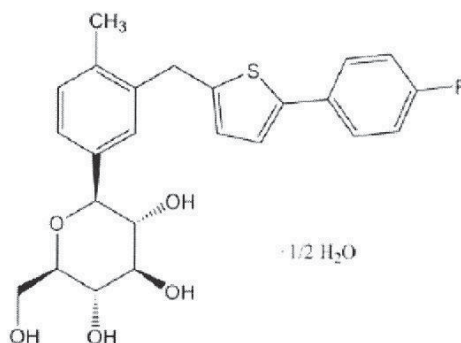
Farm. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 28 de 423

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



INVOKANA® (canagliflozina) contiene canagliflozina, un inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2), el transportador responsable de la reabsorción de la mayoría de la glucosa filtrada por el riñón. El nombre químico de la canagliflozina, el componente activo de INVOKANA®, es (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 canagliflozina es:



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

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

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

El cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2), que se expresa en los túbulos renales proximales, es responsable de la mayor parte de la reabsorción de la glucosa filtrada desde la

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

IF-2018-65187913-APN-DGA#ANMAT

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 29 de 423

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



luz tubular. La canagliflozina es un inhibidor del SGLT2. Al inhibir el SGLT2, la canagliflozina reduce la reabsorción de la glucosa filtrada y disminuye el umbral renal para la glucosa (RT_G) y, por lo tanto, aumenta la excreción de glucosa en la orina (UGE).

Propiedades farmacodinámicas

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

Electrofisiología cardíaca

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

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la canagliflozina es similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Después de la administración oral de una dosis única de 100 mg y 300 mg de INVOKANA®, las concentraciones máximas en plasma (mediana de la T_{máx}) de canagliflozina se presentan en las primeras 1 a 2 horas después de la administración de la dosis. La C_{máx} en plasma y el AUC de canagliflozina aumentaron en forma proporcional a la dosis de 50 mg a 300 mg. La vida media terminal aparente (t_{1/2}) fue de 10,6 horas y de 13,1 horas para las dosis de 100 mg y 300 mg, respectivamente. Se alcanzó el estado estacionario después de 4 a 5 días de

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



la administración de una dosis de canagliflozina 100 mg a 300 mg una vez al día. La canagliflozina no mostró farmacocinética dependiente del tiempo y se acumuló en el plasma hasta el 36% después de dosis múltiples de 100 mg y 300 mg.

Absorción

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

Distribución

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

Metabolismo

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

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

Excreción

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

Aproximadamente el 33% de la dosis radiactiva administrada fue excretada en la orina, principalmente como metabolitos de tipo *O*-glucurónido (30,5%). Menos del 1% de la dosis fue

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: YK

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG

CO-DIRECTORA TÉCNICA

APODERADA

Página 26 de 56

TE-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



excretada como canagliflozina inalterada en la orina. La depuración renal de dosis de canagliflozina de 100 mg y 300 mg varió de 1,30 a 1,55 ml/min.

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

Poblaciones Específicas

Insuficiencia renal

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

La insuficiencia renal no afectó la C_{máx} de la canagliflozina. En comparación con sujetos sanos (N=3; TFG_e mayor o igual a 90 ml/min/1,73 m²), el AUC de la canagliflozina en plasma aumentó aproximadamente en un 15%, 29% y 53% en sujetos con insuficiencia renal leve (N=10), moderada (N=9) y severa (N=10), respectivamente (TFG_e de 60 a menos de 90, de 30 a menos de 60 y de 15 a menos de 30 ml/min/1,73 m², respectivamente), pero fue similar para sujetos con ESRD (N=8) y para sujetos sanos.

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

La canagliflozina fue eliminada de manera insignificante por hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

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

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

Efectos farmacocinéticos de la edad, el Índice de Masa Corporal (BMI)/peso, el sexo y la raza

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APOQUERADA

IF-2018-65187915-APP-DGA#ANMAT

Página 27 de 56

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



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

Estudios de interacción medicamentosa

Evaluación de las interacciones medicamentosas in vitro

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

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

Evaluación de las interacciones medicamentosas in vitro

Tabla 7: Efecto de fármacos coadministrados sobre las exposiciones sistémicas de canagliflozina

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco Coadministrado*	Dosis de canagliflozina*	Cociente de medias geométricas (Cociente con/sin fármaco coadministrado) Ningún efecto=1,0	
			AUC† (IC 90%)	C _{máx} (IC 90%)
Ver "Interacciones medicamentosas" acerca de la relevancia clínica de lo siguiente:				
Rifampicina	600 mg QD durante 8 días	300 mg	0,49 (0,44; 0,54)	0,72 (0,61; 0,84)
No se requieren ajustes de la dosis de INVOKANA® para lo siguiente:				
Ciclosporina	400 mg	300 mg QD durante 8 días	1,23 (1,19; 1,27)	1,01 (0,91; 1,11)
Etinil estradiol y levonorgestrel	0,03 mg de etinil estradiol y 0,15 mg de levonorgestrel	200 mg QD durante 6 días	0,91 (0,88; 0,94)	0,92 (0,84; 0,99)
Hidroclorotiazida	25 mg QD durante 35 días	300 mg QD durante 7 días	1,12 (1,08; 1,17)	1,15 (1,06; 1,25)

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 33 de 423

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



Metformina	2.000 mg	300 mg QD durante 8 días	1,10 (1,05; 1,15)	1,05 (0,96; 1,16)
Probenecid	500 mg BID durante 3 días	300 mg QD durante 17 días	1,21 (1,16; 1,25)	1,13 (1,00; 1,28)

*Dosis única, a menos que se indique lo contrario

† AUCinf para fármacos administrados como una sola dosis y AUC24h para fármacos administrados como dosis múltiples QD = una vez al día; BID = 2 veces al día

Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: YK

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

IF-2018-65187915-APP-DGA#ANMAT

Página 34 de 423

Tabla 8: Efecto de la canagliflozina sobre la exposición sistémica de fármacos coadministrados

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de canagliflozina*	Cociente de medias geométricas (cociente con/sin fármaco coadministrado) Sin efecto = 1,0		
				AUC _{0-∞} (IC 90%)	C _{máx} (IC 90%)
Ver “Interacciones medicamentosas” acerca de la relevancia clínica de lo siguiente:					
Digoxina	0,5 mg QD el primer día seguido de 0,25 mg QD durante 6 días	300 mg QD durante 7 días	Digoxina	1,20 (1,12; 1,28)	1,36 (1,21; 1,53)
No se requieren ajustes de la dosis del fármaco coadministrado para lo siguiente:					
Acetaminofén	1.000 mg	300 mg BID durante 25 días	Acetaminofén	1,06 [±] (0,98; 1,14)	1,00 (0,92; 1,09)
Etinil estradiol y levonorgestrel	0,03 mg de etinil estradiol y 0,15 mg de levonorgestrel	200 mg QD durante 6 días	Etinil 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)
Gliburida	1,25 mg	200 mg QD durante 6 días	gliburida	1,02 (0,98; 1,07)	0,93 (0,85; 1,01)
			3-Cis-hidroxi-gliburida	1,01 (0,96; 1,07)	0,99 (0,91; 1,08)
			4-Trans-hidroxi-gliburide	1,03 (0,97; 1,09)	0,96 (0,88; 1,04)
Hidroclorotiazida	25 mg QD durante 35 días	300 mg QD durante 7 días	Hidroclorotiazida	0,99 (0,95; 1,04)	0,94 (0,87; 1,01)
Metformina	2.000 mg	300 mg QD durante 8 días	Metformina	1,20 (1,08; 1,34)	1,06 (0,93; 1,20)

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: YK

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

IF-2018-6518915-AN-DGA#ANMAT

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



Simvastatina	40 mg	300 mg QD durante 7 días	Simvastatina	1,12 (0,94; 1,33)	1,09 (0,91; 1,31)
			Simvastatina ácida	1,18 (1,03; 1,35)	1,26 (1,10; 1,45)
Warfarina	30 mg	300 mg QD durante 12 días	(R)-Warfarina	1,01 (0,96; 1,06)	1,03 (0,94; 1,13)
			(S)-Warfarina	1,06 (1,00; 1,12)	1,01 (0,90; 1,13)
			INR	1,00 (0,98; 1,03)	1,05 (0,99; 1,12)

* Dosis única, a menos que se indique lo contrario

† AUCinf para fármacos administrados como una sola dosis y AUC24h para fármacos administrados como dosis múltiples

‡ AUC0-12h

QD = una vez al día; BID = 2 veces al día; INR = Cociente Normalizado Internacional

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Carcinogénesis

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

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

El adenoma tubular renal y el carcinoma aumentaron significativamente en ratas machos y hembras que recibieron dosis de 100 mg/kg, equivalentes a aproximadamente 12 veces la

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-65187915-APP-DGA#ANMAT

Página 36 de 423

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



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

Mutagénesis

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

Trastornos de la fertilidad

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

INVOKANA® (canagliflozina) ha sido estudiado como monoterapia y en combinación con metformina, sulfonilurea, metformina y sulfonilurea, metformina y sitagliptina, metformina y una tiazolidinediona (es decir, pioglitazona), y en combinación con insulina (con o sin otros agentes antihiper glucémicos). La eficacia de INVOKANA® se comparó con la de un inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) (sitagliptina), tanto como complemento en tratamiento de combinación con metformina y sulfonilurea, y una sulfonilurea (glimepirida), ambos como complemento en tratamiento de combinación con metformina. INVOKANA® también se evaluó en adultos de 55 a 80 años de edad y en pacientes con insuficiencia renal moderada.

En pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con INVOKANA® produjo mejoras estadística y clínicamente significativas en los niveles de HbA1c en comparación con el placebo. Se observaron reducciones en HbA1c en subgrupos que incluyeron la edad, el sexo, la raza y el índice de masa corporal (BMI) basal.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUETPING TSANG
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Página 37 de 423

Ensayos de control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2

Monoterapia

Un total de 584 pacientes con diabetes tipo 2 y con un control inadecuado con dieta y ejercicio participaron en un ensayo doble ciego, controlado con placebo, de 26 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de INVOKANA®. La edad promedio fue de 55 años, el 44% de los pacientes eran hombres y el promedio del nivel basal de la TFGe fue de 87 ml/min/1,73 m². Los pacientes que tomaban otros agentes antihiperoglucémicos (N=281) suspendieron el tratamiento y fueron sometidos a un periodo de eliminación de 8 semanas seguido de un periodo de reincorporación de 2 semanas ciego simple con un placebo. Los pacientes que no estaban tomando agentes antihiperoglucémicos orales (N=303) ingresaron directamente en el período de 2 semanas ciego simple con un placebo. Después del período con el placebo, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg o al placebo, administrado una vez al día durante 26 semanas.

Al final del tratamiento, INVOKANA® 100 mg y 300 mg una vez al día produjeron una mejoría estadísticamente significativa en HbA1C (p<0,001 para ambas dosis) en comparación con el placebo. Además, INVOKANA® 100 mg y 300 mg una vez al día arrojaron una mayor proporción de pacientes que lograron un nivel de HbA1C menor del 7%, en una reducción significativa en la glucosa plasmática en ayunas (FPG), en una mejora en los niveles de glucosa postprandial (PPG), y en una disminución del porcentaje de peso corporal en comparación con el placebo (ver la Tabla 9). Los cambios promedio estadísticamente significativos (p<0,001 para ambas dosis) con respecto al valor basal en la presión arterial sistólica en comparación con el placebo fueron de -3,7 mmHg y -5,4 mmHg con INVOKANA® 100 mg y 300 mg, respectivamente.

Tabla 9: Resultados del estudio clínico controlado con placebo de 26 semanas con INVOKANA® como monoterapia*

Parámetro de eficacia	Placebo (N=192)	INVOKANA® 100 mg (N=195)	INVOKANA® 300 mg (N=197)
HbA1C (%)			
Valor basal (promedio)	7,97	8,06	8,01
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	0,14	-0,77	-1,03
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%) [†]		-0,91 [‡] (-1,09; -0,73)	-1,16 [‡] (-1,34; -0,99)

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Porcentaje de pacientes que lograron HbA1c < 7%	21	45 [‡]	62 [‡]
Glucosa en plasma en ayuno (mg/dl)			
Valor basal (promedio)	166	172	173
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	8	-27	-35
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%) [†]		-36 [‡] (-42; -29)	-43 [‡] (-50; -37)
Glucosa postprandial a las 2 horas (mg/dl)			
Valor basal (promedio)	229	250	254
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	5	-43	-59
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%) [†]		-48 [‡] (-59,1; -37,0)	-64 [‡] (-75,0; -52,9)
Peso corporal			
Valor basal (promedio) en kg	87,5	85,9	86,9
% cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-0,6	-2,8	-3,9
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%) [†]		-2,2 [‡] (-2,9; -1,6)	-3,3 [‡] (-4,0; -2,6)

* Población de intención a tratar usando la última observación del estudio antes de la terapia de rescate glucémico

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

[‡] p<0,001

Tratamiento complementario de combinación con metformina

Un total de 1.284 pacientes con diabetes tipo 2 y con un control inadecuado con monoterapia con metformina (dosis mayores o iguales a 2.000 mg/día, o de al menos 1.500 mg/día si no se toleraban dosis más altas) participaron en un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo y controlado con activo de 26 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de INVOKANA® en combinación con metformina. La edad promedio fue de 55 años, el 47% de los pacientes eran hombres y el promedio del nivel basal de la TFGe fue de 89 ml/min/1,73 m². Los pacientes que ya estaban tomando la dosis requerida de metformina (N=1009) fueron asignados aleatoriamente después de completar un periodo de preincorporación de 2 semanas, ciego simple con un placebo. Los pacientes que tomaban menos de la dosis requerida de metformina o los pacientes que estaban tomando metformina en combinación con otro agente antihiper glucémico (N=275) fueron cambiados a monoterapia con metformina (a las dosis descritas anteriormente) durante por lo menos 8 semanas antes de entrar en el periodo de preincorporación de 2 semanas, ciego simple, con un placebo. Después del período con el placebo, los pacientes fueron

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUELPI NG TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

IF-2018-65187915-AN-DGA#ANMAT

Producto: INVOKANA®
 Nro de registro: 57.690



asignados aleatoriamente a INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg, sitagliptina 100 mg o al placebo, administrados una vez al día como complemento terapéutico de metformina.

Al final del tratamiento, INVOKANA® 100 mg y 300 mg una vez al día produjeron una mejoría estadísticamente significativa en HbA1C ($p < 0,001$ para ambas dosis) en comparación con el placebo cuando se agregó al tratamiento con metformina. Además, INVOKANA® 100 mg y 300 mg una vez al día arrojaron una mayor proporción de pacientes que lograron un nivel de HbA1C menor del 7%, una reducción significativa en la glucosa plasmática en ayunas (FPG), una mejoría en los niveles de glucosa postprandial (PPG) y una disminución del porcentaje de peso corporal en comparación con el placebo, cuando se agregó a metformina (ver la Tabla 10). Los cambios promedio estadísticamente significativos ($p < 0,001$ para ambas dosis) con respecto al valor basal en la presión arterial sistólica en comparación con el placebo fueron de -5,4 mmHg y -6,6 mmHg con INVOKANA® 100 mg y 300 mg, respectivamente.

Tabla 10: Resultados del estudio clínico controlado con placebo de 26 semanas de INVOKANA® en combinación con metformina*

Parámetro de eficacia	Placebo + metformina (N=183)	INVOKANA® 100 mg + metformina (N=368)	INVOKANA® 300 mg + metformina (N=367)
HbA1C (%)			
Valor basal (promedio)	7,96	7,94	7,95
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-0,17	-0,79	-0,94
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%) [†]		-0,62 [‡] (-0,76; -0,48)	-0,77 [‡] (-0,91; -0,64)
Porcentaje de pacientes que lograron HbA1c < 7%	30	46 [‡]	58 [‡]
Glucosa en plasma en ayuno (mg/dl)			
Valor basal (promedio)	164	169	173
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	2	-27	-38
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%) [†]		-30 [‡] (-36; -24)	-40 [‡] (-46; -34)
Glucosa postprandial a las 2 horas (mg/dl)			
Valor basal (promedio)	249	258	262
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-10	-48	-57
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%) [†]		-38 [‡] (-49; -27)	-47 [‡] (-58; -36)
Peso corporal			
Valor basal (promedio) en kg	86,7	88,7	85,4
% cambio con respecto al valor basal (promedio)	-1,2	-3,7	-4,2

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA

IF-2018-6518915-APN-DGA#ANMAT

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



ajustado)			
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%) [†]		-2,5 [‡] (-3,1; -1,9)	-2,9 [‡] (-3,5; -2,3)

* Población de intención a tratar usando la última observación del estudio antes de la terapia de rescate glucémico

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

[‡] p<0.001

Terapia de combinación inicial con metformina

Un total de 1.186 pacientes con diabetes tipo 2 y con un control inadecuado con dieta y ejercicio participaron en un ensayo doble ciego, controlado con activo, de 26 semanas, con grupos paralelos, con 5 brazos, multicéntrico, para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento inicial con INVOKANA® en combinación con metformina XR. La mediana de la edad fue de 56 años, el 48% de los pacientes eran hombres y el promedio del nivel basal de la TFGe fue de 87,6 ml/min/1,73 m². La mediana de la duración de la diabetes era de 1,6 años, y el 72% de los pacientes no habían recibido tratamiento previo. Después de completar un periodo de preincorporación de 2 semanas ciego simple con placebo, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un período de tratamiento doble ciego de 26 semanas a 1 de 5 grupos de tratamiento (Tabla 11). La dosis de metformina XR se inició en 500 mg/día durante la primera semana de tratamiento, y luego aumentó a 1000 mg/día. Metformina XR o el placebo equivalente fue titulado en forma ascendente cada 2-3 semanas durante las siguientes 8 semanas de tratamiento a una dosis diaria máxima de 1500 a 2000 mg/día, según fuera tolerado; alrededor del 90% de los pacientes alcanzó los 2000 mg/día.

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

Tabla 11: Resultados del estudio clínico controlado con activo de 26 semanas de tratamiento con INVOKANA® solo o INVOKANA® como tratamiento inicial en combinación con metformina*

Parámetro de eficacia	Metformina XR (N=237)	INVOKANA® 100 mg (N=237)	INVOKANA® 300 mg (N=238)	INVOKANA® 100 mg + metformina XR (N=237)	INVOKANA® 300 mg + metformina XR (N=237)
HbA1C (%)					
Valor basal (promedio)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Cambio con respecto al					

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: YK

AR CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Página 41 de 423

Producto: INVOKANA®
 Nro de registro: 57.690



valor basal (promedio ajustado) [†]	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Diferencia con respecto a canagliflozina 100 mg (promedio ajustado) (IC 95%) [‡]				-0,40 [‡] (-0,59, -0,21)	
Diferencia con respecto a canagliflozina 300 mg (promedio ajustado) (IC 95%) [‡]					-0,36 [‡] (-0,56, -0,17)
Diferencia con respecto a metformina XR (promedio ajustado) (IC 95%) [‡]		-0,06 ^{‡‡} (-0,26, 0,13)	-0,11 ^{‡‡} (-0,31, 0,08)	-0,46 [‡] (-0,66, -0,27)	-0,48 [‡] (-0,67, -0,28)
Porcentaje de pacientes que lograron HbA1c < 7%	38	34	39	47 ^{§§}	51 ^{§§}

* Población de intención a tratar

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

‡ p=0,001 ajustado por superioridad

‡‡ p=0,001 ajustado por no inferioridad

§§ p<0,05 ajustado

¶ Hubo 121 pacientes sin datos de eficacia de la semana 26. Los análisis que abordaron los datos faltantes dieron resultados consistentes con los resultados que se presentan en esta tabla.

INVOKANA® en comparación con glibeiprida, ambos como complemento en combinación con metformina

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

La edad promedio fue de 56 años, el 52% de los pacientes eran hombres y el promedio del nivel basal de la TFGe fue de 90 ml/min/1,73 m². Los pacientes que toleraban la dosis máxima requerida de metformina (N=928) fueron asignados aleatoriamente después de completar un periodo de preincorporación de 2 semanas, ciego simple con un placebo. Los otros pacientes (n=522) fueron cambiados a monoterapia con metformina (a las dosis descritas anteriormente) durante por lo menos 10 semanas, y luego completaron un periodo de preincorporación de 2 semanas ciego simple. Después del periodo de preincorporación de 2 semanas ciego simple, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg o

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: YK

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

IF-2018-65187913-APNDGA#ANMAT

glimepirida (se permitió la titulación durante el ensayo de 52 semanas a 6 u 8 mg), administrados una vez al día como complemento terapéutico de metformina.

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

Tabla 12: Resultados del estudio clínico de 52 semanas de comparación de INVOKANA® con glimepirida en combinación con metformina*

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

* Población de intención a tratar usando la última observación del estudio antes de la terapia de rescate glucémico

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

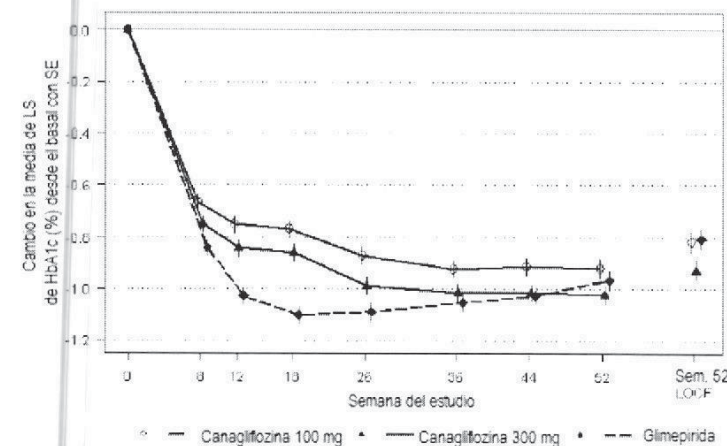
AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es


 Farm. HUEI-PING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

† Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor basal y los factores de estratificación
‡ INVOKANA® + metformina se considera no inferior a glimepirida + metformina porque el límite superior de este intervalo de confianza es menor al margen de no inferioridad preestablecido de < 0,3%.
§ p<0,001

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



Tratamiento complementario de combinación con sulfonilurea

Un total de 127 pacientes con diabetes tipo 2 y con un control inadecuado con monoterapia con sulfonilurea participaron en un subestudio doble ciego, controlado con placebo, de 18 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de INVOKANA® en combinación con sulfonilurea. La edad promedio fue de 65 años, el 57% de los pacientes eran hombres y el promedio del nivel basal de la TFGe fue de 69 ml/min/1,73 m². Los pacientes tratados con monoterapia con sulfonilurea en una dosis estable especificada en el protocolo (dosis mayores o iguales al 50% de la dosis máxima) durante por lo menos 10 semanas completaron un periodo de preincorporación 2 semanas, ciego simple con un placebo. Después del período de preincorporación, los pacientes con un control glucémico inadecuado fueron asignados aleatoriamente a INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg o placebo, administrados una vez al día como complemento al tratamiento con sulfonilurea.

Como se muestra en la Tabla 13, al final del tratamiento INVOKANA® 100 mg y 300 mg una vez al día proporcionó mejoras estadísticamente significativas (p<0,001 para ambas dosis) en HbA1c en comparación con el placebo cuando se agregó al tratamiento con sulfonilurea.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



INVOKANA® 300 mg una vez al día en comparación con el placebo produjo una mayor proporción de pacientes que lograron un HbA1C menor del 7%, (33% vs 5%), mayores reducciones en la glucosa plasmática en ayunas (-36 mg/dl vs. +12 mg/dl) y una disminución más importante del porcentaje de peso corporal (-2,0% vs -0,2%).

Tabla 13: Resultados de un estudio clínico controlado con placebo de 18 semanas de INVOKANA® en combinación con sulfonilurea*

Parámetro de eficacia	Placebo + sulfonilurea (N=45)	INVOKANA® 100 mg + sulfonilurea (N=42)	INVOKANA® 300 mg + sulfonilurea (N=40)
HbA1C (%)			
Valor basal (promedio)	8,49	8,29	8,28
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	0,04	-0,70	-0,79
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%) [†]		-0,74 [‡] (-1,15; -0,33)	-0,83 [‡] (-1,24; -0,41)

* Población de intención a tratar usando la última observación del estudio antes de la terapia de rescate glucémico

[†] Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor basal

[‡] p<0,001

Tratamiento complementario de combinación con metformina y sulfonilurea

Un total de 469 pacientes con diabetes tipo 2 y con un control inadecuado con la combinación de metformina (dosis mayores o iguales a 2.000 mg/día, o de al menos 1.500 mg/día si no se toleraban dosis más altas) y sulfonilurea (dosis efectiva máxima o casi máxima) participaron en un ensayo doble ciego, controlado con placebo de 26 semanas para evaluar la seguridad y eficacia de INVOKANA® en combinación con metformina y sulfonilurea. La edad promedio fue de 57 años, el 51% de los pacientes eran hombres y el promedio del nivel basal de la TFGe fue de 89 ml/min/1,73 m². Los pacientes que ya estaban tomando las dosis de metformina y sulfonilurea especificadas en el protocolo (N=372) ingresaron en un periodo de preincorporación de 2 semanas, ciego simple con un placebo. Los otros pacientes (n=97) debían tener una dosis estable especificada en el protocolo de metformina y sulfonilurea durante por lo menos 8 semanas antes de entrar en el periodo de preincorporación de 2 semanas. Después del período de preincorporación, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg o placebo, administrados una vez al día como complemento al tratamiento con metformina y sulfonilurea.

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

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Página 40 de 56
IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Página 45 de 423

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



placebo, como tratamiento complementario de metformina y sulfonilurea. Además, INVOKANA® 100 mg y 300 mg una vez al día arrojaron una mayor proporción de pacientes que lograron un nivel de HbA1C menor del 7%, una reducción significativa en la glucosa en plasma en ayunas (FPG), y una disminución del porcentaje de peso corporal en comparación con el placebo, cuando se añadieron al tratamiento con metformina y sulfonilurea (ver la Tabla 14).



Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: YK

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Página 46 de 423

Tabla 14: Resultados del estudio clínico controlado con placebo de 26 semanas de INVOKANA® en combinación con metformina y sulfonilurea*

Parámetro de eficacia	Placebo + metformina y sulfonilurea (N=156)	INVOKANA® 100 mg + metformina y sulfonilurea (N=157)	INVOKANA® 300 mg + metformina y sulfonilurea (N=156)
HbA1C (%)			
Valor basal (promedio)	8,12	8,13	8,13
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-0,13	-0,85	-1,06
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%) [†]		-0,71 [‡] (-0,90; -0,52)	-0,92 [‡] (-1,11; -0,73)
Porcentaje de pacientes que lograron A1C < 7%	18	43 [‡]	57 [‡]
Glucosa en plasma en ayuno (mg/dl)			
Valor basal (promedio)	170	173	168
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	4	-18	-31
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%) [†]		-22 [‡] (-31; -13)	-35 [‡] (-44; -25)
Peso corporal			
Valor basal (promedio) en kg	90,8	93,5	93,5
% cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-0,7	-2,1	-2,6
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%) [†]		-1,4 [‡] (-2,1; -0,7)	-2,0 [‡] (-2,7; -1,3)

* Población de intención a tratar usando la última observación del estudio antes de la terapia de rescate glucémico

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

[‡] p<0,001

Tratamiento complementario de combinación con metformina y sitagliptina

Un total de 217 pacientes con diabetes tipo 2 y con un control inadecuado con terapia de combinación con metformina (dosis mayores o iguales a 1.500 mg/día) y sitagliptina 100 mg/día (o una combinación de dosis fija equivalente) participaron en un ensayo doble ciego, controlado con placebo de 26 semanas para evaluar la seguridad y eficacia de INVOKANA® en combinación con metformina y sitagliptina. La edad promedio fue de 57 años, el 58% de los pacientes eran hombres, el 73% de los pacientes eran de raza caucásica, el 15% eran asiáticos, y el 12% eran negros o afroamericanos. El promedio del nivel basal de la TFGe fue de 90

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEIPING TSANG
GO DIRECTORA TECNICA
APODERADA

IF-2018-65187915-APNDGA#ANMAT

Página 47 de 423

ml/min/1,73 m² y el promedio del nivel basal del BMI fue de 32 kg/ m². La duración promedio de la diabetes fue de 10 años. Los pacientes elegibles ingresaron en un periodo de preincorporación de 2 semanas, ciego simple con un placebo y posteriormente fueron asignados aleatoriamente a INVOKANA® 100 mg o al placebo, administrados una vez al día como complemento al tratamiento con metformina y sitagliptina. Los pacientes con una TFGe basal de 70 ml/min/1,73 m² o mayor que estaban tolerando INVOKANA® 100 mg y que requerían un control glucémico adicional (dedo en ayunas de 100 mg/dl o mayor al menos dos veces en el curso de 2 semanas) fueron titulados en forma ascendente a INVOKANA® 300 mg. Aunque la titulación en forma ascendente se produjo a partir de la semana 4, la mayoría (90%) de los pacientes asignados aleatoriamente a INVOKANA® fueron titulados en forma ascendente a INVOKANA® 300 mg a las 6 a 8 semanas.

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

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

Parámetro de eficacia	Placebo + metformina y sitagliptina (N=108*)	INVOKANA® + metformina y sitagliptina (N=109*)
HbA1C (%)		
Valor basal (promedio)	8,40	8,50
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-0,03	-0,83
Diferencia con respecto al placebo (promedio ajustado) (IC 95%) ^{†§}		-0,81 [#] (-1,11; -0,51)
Porcentaje de pacientes que lograron HbA1C < 7%[‡]	9	28
Glucosa en plasma en ayuno (mg/dl)¹		
Valor basal (promedio)	180	185
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-3	-28
Diferencia con respecto al placebo (promedio ajustado) (IC 95%)		-25 [#] (-39; -11)

* Para preservar la integridad de la aleatorización, todos los pacientes asignados al azar fueron incluidos en el análisis. El paciente que fue asignado aleatoriamente a cada brazo fue analizado con respecto a INVOKANA®.

† Suspensión prematura del tratamiento antes de la semana 26, ocurrió en el 11,0% y el 24,1% de los pacientes que tomaron INVOKANA® y placebo, respectivamente.

‡ Los pacientes sin datos de eficacia en la semana 26 fueron considerados como pacientes que no respondieron al estimar la proporción que logró un HbA1c < 7%.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Página 48 de 423

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



§ Estimado utilizando un método de imputación múltiple modelando un "lavado" del efecto del tratamiento en los pacientes con datos faltantes que abandonaron el tratamiento. Los datos faltantes solo fueron imputados en la semana 26 y fueron analizados mediante ANCOVA.

¶ Estimado utilizando un método de imputación múltiple modelando un "lavado" del efecto del tratamiento en los pacientes con datos faltantes que abandonaron el tratamiento. Se usó un modelo mixto para medidas repetidas para analizar los datos imputados.

p<0,001

INVOKANA® en comparación con sitagliptina, ambos como tratamiento complementario de combinación con metformina y sulfonilurea

Un total de 755 pacientes con diabetes tipo 2 y con un control inadecuado con la combinación de metformina (dosis mayores o iguales a 2.000 mg/día, o de al menos 1.500 mg/día si no se toleraban dosis más altas) y sulfonilurea (dosis efectiva máxima o casi máxima) participaron en un ensayo doble ciego, controlado con activo de 52 semanas para comparar la seguridad y eficacia de INVOKANA® 300 mg versus sitagliptina 100 mg en combinación con metformina y sulfonilurea. La edad promedio fue de 57 años, el 56% de los pacientes eran hombres y el promedio del nivel basal de la TFGe fue de 88 ml/min/1,73 m². Los pacientes que ya estaban tomando las dosis de metformina y sulfonilurea especificadas en el protocolo (N=716) ingresaron en un periodo de preincorporación de 2 semanas ciego simple con un placebo. Los otros pacientes (n=39) debían tener una dosis estable especificada en el protocolo de metformina y sulfonilurea durante por lo menos 8 semanas antes de entrar en el periodo de preincorporación de 2 semanas. Después del período de preincorporación, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a INVOKANA® 300 mg o a sitagliptina 100 mg como complemento al tratamiento con metformina y sulfonilurea.

Como se muestra en la Tabla 16 y la Figura 2, al final del tratamiento INVOKANA® 300 mg proporcionó una mayor reducción de la HbA1c en comparación con sitagliptina 100 mg como tratamiento complementario de metformina y sulfonilurea (p<0,05). INVOKANA® 300 mg produjo un cambio porcentual promedio en el peso corporal con respecto al valor basal de -2,5% en comparación con +0,3% con sitagliptina 100 mg. Se observó un cambio promedio de la presión sanguínea sistólica con respecto al valor basal de -5,06 mmHg con INVOKANA® 300 mg en comparación con +0,85 mmHg con sitagliptina 100 mg.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: YK

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI RING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-65187915-APP-DGA#ANMAT

Página 49 de 423

Tabla 16: Resultados del estudio clínico de 52 semanas de comparación de INVOKANA® con sitagliptina en combinación con metformina y sulfonilurea*

Parámetro de eficacia	INVOKANA® 300 mg + metformina y sulfonilurea (N=377)	Sitagliptina 100 mg + metformina y sulfonilurea (N=378)
HbA1C (%)		
Valor basal (promedio)	8,12	8,13
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-1,03	-0,66
Diferencia con respecto a sitagliptina (promedio ajustado) (IC 95%) [†]	-0,37 [‡] (-0,50; -0,25)	
Porcentaje de pacientes que lograron HbA1C < 7%	48	35
Glucosa en plasma en ayuno (mg/dl)		
Valor basal (promedio)	170	164
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-30	-6
Diferencia con respecto a sitagliptina (promedio ajustado) (IC 95%) [†]	-24 (-30; -18)	
Peso corporal		
Valor basal (promedio) en kg	87,6	89,6
% cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	-2,5	0,3
Diferencia con respecto a sitagliptina (promedio ajustado) (IC 95%) [†]	-2,8 [§] (-3,3; -2,2)	

* Población de intención a tratar usando la última observación del estudio antes de la terapia de rescate glucémico

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

[‡] INVOKANA® + metformina + sulfonilurea se considera no inferior a sitagliptina + metformina + sulfonilurea porque el límite superior de este intervalo de confianza es menor al margen de no inferioridad preestablecido de < 0,3%.

[§] p<0,001

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

Specialist: CPB

MAF revision: GK

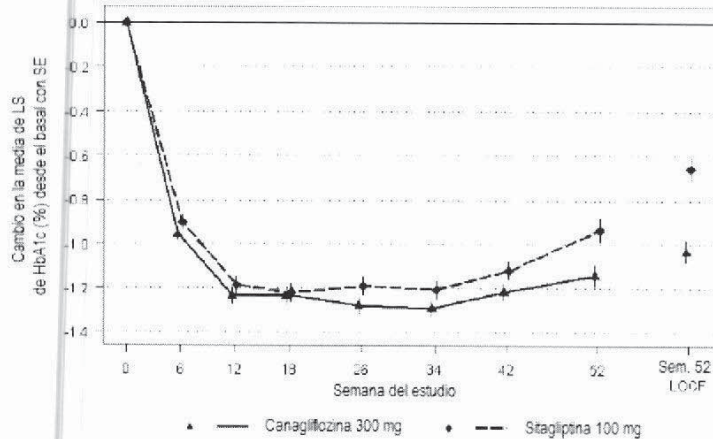
QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUELPIPING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT



Tratamiento complementario de combinación con metformina y pioglitazona

Un total de 342 pacientes con diabetes tipo 2 y con un control inadecuado con la combinación de metformina (dosis mayores o iguales a 2.000 mg/día, o de al menos 1.500 mg/día si no se toleraban dosis más altas) y pioglitazona (30 o 45 mg/día) participaron en un ensayo doble ciego, controlado con placebo de 26 semanas para evaluar la seguridad y eficacia de INVOKANA® en combinación con metformina y pioglitazona. La edad promedio fue de 57 años, el 63% de los pacientes eran hombres, y el promedio del nivel basal de la TFGe fue de 86 ml/min/1,73 m². Los pacientes que ya estaban tomando dosis especificada en el protocolo de metformina y pioglitazona (N=163) ingresaron en un periodo de preincorporación de 2 semanas, ciego simple con un placebo. Los otros pacientes (n=181) debían tener una dosis estable especificada en el protocolo de metformina y pioglitazona durante por lo menos 8 semanas antes de entrar en el periodo de preincorporación de 2 semanas. Después del período de preincorporación, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg o placebo, administrados una vez al día como complemento al tratamiento con metformina y pioglitazona.

Al final del tratamiento, INVOKANA® 100 mg y 300 mg una vez al día produjeron una mejoría estadísticamente significativa en HbA1C ($p < 0,001$ para ambas dosis) en comparación con el placebo, como tratamiento complementario de metformina y pioglitazona. INVOKANA® 100 mg y 300 mg una vez al día también arrojaron una mayor proporción de pacientes que lograron un nivel de HbA1C menor del 7%, una reducción significativa en la glucosa en plasma en ayunas (FPG), y una disminución del porcentaje de peso corporal en comparación con el placebo, cuando se añadieron al tratamiento con metformina y pioglitazona (ver la Tabla 17). Los

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Página 51 de 423

cambios promedio estadísticamente significativos ($p < 0,05$ para ambas dosis) con respecto al valor basal en la presión arterial sistólica en comparación con el placebo fueron de -4,1 mmHg y -3,5 mmHg con INVOKANA® 100 mg y 300 mg, respectivamente.

Tabla 17: Resultados del estudio clínico controlado con placebo de 26 semanas de INVOKANA® en combinación con metformina y pioglitazona*

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

* Población de intención a tratar usando la última observación del estudio antes de la terapia de rescate glucémico

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

[‡] $p < 0,001$

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

Un total de 1.718 pacientes con diabetes tipo 2 y con un control inadecuado con insulina mayor o igual a 30 unidades/día o con insulina combinada con otros agentes antihiper glucémicos participaron en un subestudio doble ciego, controlado con placebo de 18 semanas de un ensayo

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUIE PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-65187915-APNDGA#ANMAT

cardiovascular para evaluar la seguridad y eficacia de INVOKANA® en combinación con insulina. La edad promedio fue de 63 años, el 66% de los pacientes eran hombres y el promedio del nivel basal de la TFGe fue de 75 ml/min/1,73 m². Los pacientes tratados con insulina basal, en bolo o insulina basal/en bolo durante por lo menos 10 semanas ingresaron en un periodo de preincorporación de 2 semanas, ciego simple, con un placebo. Aproximadamente el 70% de los pacientes estaban en un régimen de insulina de fondo basal/en bolo. Después del período de preincorporación, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg o placebo, administrados una vez al día como complemento al tratamiento con insulina. El promedio de la dosis diaria de insulina basal fue de 83 unidades, el cual fue similar entre los grupos de tratamiento.

Al final del tratamiento, INVOKANA® 100 mg y 300 mg una vez al día produjeron una mejoría estadísticamente significativa en HbA1C (p<0,001 para ambas dosis) en comparación con el placebo, como tratamiento complementario a la insulina. Además, INVOKANA® 100 mg y 300 mg una vez al día arrojaron una mayor proporción de pacientes que lograron un nivel de HbA1C menor del 7%, en una reducción significativa en la glucosa plasmática en ayunas (FPG) y en una disminución del porcentaje de peso corporal en comparación con el placebo (ver Tabla 18). Los cambios promedio estadísticamente significativos (p<0,001 para ambas dosis) con respecto al valor basal en la presión arterial sistólica en comparación con el placebo fueron de -2,6 mmHg y -4,4 mmHg con INVOKANA® 100 mg y 300 mg, respectivamente.

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

Parámetro de eficacia	Placebo + insulina (N=565)	INVOKANA® 100 mg + insulina (N=566)	INVOKANA® 300 mg + insulina (N=587)
HbA1C (%)			
Valor basal (promedio)	8,20	8,33	8,27
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	0,01	-0,63	-0,72
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 95%) [†]		-0,65 [‡] (-0,73; -0,56)	-0,73 [‡] (-0,82; -0,65)
Porcentaje de pacientes que lograron HbA1C < 7%	8	20 [‡]	25 [‡]
Glucosa en plasma en ayuno (mg/dl)			

Specialist: CPB


MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT


Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Página 53 de 423

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



Valor basal	169	170	168
Cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	4	-19	-25
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 97,5%) [†]		-23 [‡] (-29; -16)	-29 [‡] (-35; -23)
Peso corporal			
Valor basal (promedio) en kg	97,7	96,9	96,7
% cambio con respecto al valor basal (promedio ajustado)	0,1	-1,8	-2,3
Diferencia con el placebo (promedio ajustado) (IC 97,5%) [†]		-1,9 [‡] (-2,2; -1,6)	-2,4 [‡] (-2,7; -2,1)

* Población de intención a tratar usando la última observación del estudio antes de la terapia de rescate glucémico

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

[‡] p<0,001

Estudio en pacientes de 55 a 80 años de edad

Un total de 714 pacientes con diabetes tipo 2 de 55 a 80 años y con un control inadecuado con el tratamiento de diabetes actual (ya fuera dieta y ejercicio solos o combinados con agentes orales o parenterales) participaron en un ensayo doble ciego, controlado con placebo, de 26 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de INVOKANA® en combinación con el tratamiento de la diabetes actual. La edad promedio fue de 64 años, el 55% de los pacientes eran hombres y el promedio del nivel basal de la TFGe fue de 77 ml/min/1,73 m². Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1 a la adición de INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg o placebo, administrados una vez al día. Al final del tratamiento, INVOKANA® proporcionó mejoras estadísticamente significativas con respecto al valor basal comparada con placebo en HbA1C (p<0,001 para ambas dosis) de -0,57% (IC 95%: -0,71%; -0,44%) para INVOKANA® 100 mg y de -0,70% (IC 95%: -0,84%; -0,57%) Para INVOKANA® 300 mg (ver "Uso en poblaciones específicas").

Insuficiencia renal moderada

Un total de 269 pacientes con diabetes tipo 2 y TFGe basal de 30 ml/min/1,73 m² a menos de 50 ml/min/1,73 m² con un control inadecuado con el tratamiento de la diabetes actual participaron en un ensayo clínico de 26 semanas, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia de INVOKANA® en combinación con el tratamiento de la diabetes actual (tratamiento con dieta o un agente antihiper glucémico, con el 95% de los pacientes tratados con insulina y/o sulfonilurea). La edad promedio fue de 68 años, el 61% de los pacientes eran hombres y el promedio del nivel basal de la TFGe fue de 39 ml/min/1,73 m².

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-651879T5-APN-DGA#ANMAT

Página 54 de 423

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1 a la adición de INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg o placebo, administrados una vez al día.

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

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

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

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

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

Un total de 10.134 pacientes fueron tratados (4.327 en el ensayo CANVAS y 5.807 en el ensayo CANVAS-R; un total de 4.344 pacientes asignados aleatoriamente al placebo y 5.790 a canagliflozina) y expuestos durante una media de 149 semanas (expuestos durante una media

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Página 55 de 423

de 223 semanas [4,3 años] en el ensayo CANVAS y 94 semanas [1,8 años] en el ensayo CANVAS-R). Aproximadamente el 78% de la población del ensayo era caucásica, el 13% era asiática y el 3% era negra. La edad promedio fue de 63 años y aproximadamente el 64% eran hombres.

La HbA1C media al inicio del estudio fue del 8,2% y la duración media de la diabetes fue de 13,5 años, con un 70% de pacientes que habían tenido diabetes durante 10 años o más. Aproximadamente el 31%, 21% y 17% de los pacientes reportaron antecedentes de neuropatía, retinopatía y nefropatía, respectivamente, y la TFGe media fue de 76 ml/min/1,73 m². Al inicio del estudio, los pacientes fueron tratados con uno (19%) o más (80%) medicamentos antidiabéticos que incluyeron metformina (77%), insulina (50%) y sulfonilurea (43%).

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

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

En el análisis integrado de los ensayos de CANVAS y CANVAS-R, la canagliflozina redujo el riesgo de primera aparición de MACE. La relación de riesgos estimada (IC del 95%) para el tiempo transcurrido hasta el primer MACE fue de 0,86 (0,75; 0,97). Consultar la Tabla 19. Se obtuvo el estado vital del 99,6% de los pacientes en todos los ensayos. En la Figura 3 se muestra la curva de Kaplan-Meier que representa el tiempo hasta la primera aparición de MACE.

Tabla 19: Efecto del tratamiento para el criterio de valoración compuesto primario, MACE, y sus componentes en el análisis integrado de los estudios CANVAS y CANVAS-R*.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-65187915-APP-DGA#ANMAT

Página 56 de 423

	Placebo N=4347	Canagliflozina N=5795	Relación de riesgos (IC del 95%) [†]
Compuesto de muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal (tiempo hasta la primera aparición) ^{†, ‡, §}	426 (10,4)	585 (9,2)	0,86 (0,75, 0,97)
Infarto de miocardio no mortal ^{‡, §}	159 (3,9)	215 (3,4)	0,85 (0,69, 1,05)
Accidente cerebrovascular no mortal ^{‡, §}	116 (2,8)	158 (2,5)	0,90 (0,71, 1,15)
Muerte por causa cardiovascular ^{‡, §}	185 (4,6)	268 (4,1)	0,87 (0,72, 1,06)

* Grupo de análisis de intención de tratar

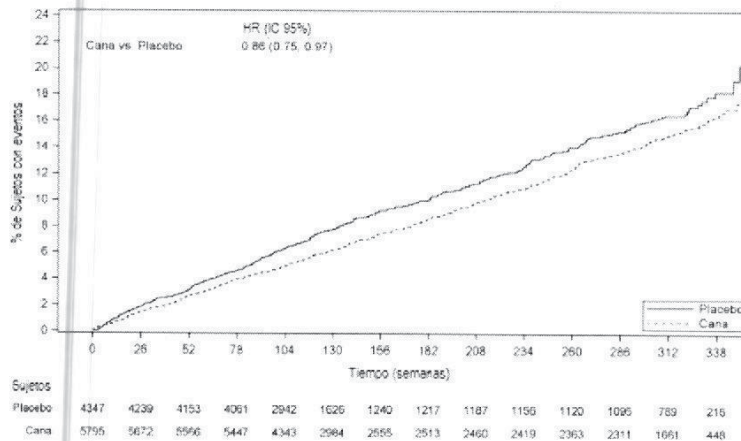
[†] Valor de P para superioridad (bilateral) = 0,0158

[‡] Número y porcentaje de primeros eventos

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

[†] Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado con tratamiento como factor y estratificado por estudio y por enfermedad CV previa.

Figura 3: Tiempo hasta la primera aparición de MACE



PRESENTACIÓN

INVOKANA®, comprimidos recubiertos de 100 mg: 10, 30, 90 y 100 comprimidos recubiertos.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PI_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APROBADA

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-64966182-APN-DGA#ANMAT PROSPECTO prod. INVOKANA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 52 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.11 10:54:47 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.11 10:54:53 -0300'

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



INVOKANA®
CANAGLIFLOZINA 100 y 300 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Estadounidense
Administración por vía oral

Venta Bajo Receta

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

INVOKANA® puede causar efectos secundarios importantes, que incluyen:

- **Amputaciones.** INVOKANA® puede aumentar su riesgo de amputación de miembros inferiores. Las amputaciones involucran principalmente la extirpación de dedos o parte del pie, sin embargo, también han ocurrido amputaciones que involucran la pierna, por debajo y por encima de la rodilla. Algunas personas tuvieron más de una amputación, algunas en ambos lados del cuerpo.

Usted puede tener un riesgo más alto de amputación de miembros inferiores si:

- presenta un historial de amputación
- tiene una enfermedad del corazón o está en riesgo de tener una enfermedad del corazón
- ha tenido vasos sanguíneos bloqueados o estrechados, por lo general en la pierna
- tiene daños en los nervios (neuropatía) en la pierna
- ha tenido úlceras o llagas de pie diabético

Llame a su médico de inmediato si tiene dolor o sensibilidad nuevos, llagas, úlceras o infecciones en la pierna o el pie. Su médico puede decidir suspender INVOKANA® por un tiempo si usted presenta alguno de estos signos o síntomas.

Hable con su médico acerca del 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, desmayado, aturdido o débil, especialmente cuando se pone de pie (hipotensión ortostática).

Usted puede tener un riesgo más alto de deshidratación si:

- tiene la presión arterial baja
- toma medicamentos para bajar su presión arterial, incluyendo diuréticos (píldoras para orinar)
- está haciendo una dieta baja en sodio (sal)
- tiene problemas renales
- tiene 65 años de edad o más

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PIL_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 1 de 8
IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Página 163 de 423

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



Hable con su médico acerca de lo que puede hacer para prevenir la deshidratación, incluyendo la cantidad de líquido que debe beber diariamente.

- **Infección vaginal por levaduras.** Las mujeres que toman INVOKANA® pueden contraer infecciones vaginales por levaduras. Los síntomas de una infección vaginal por levaduras incluyen:
 - olor vaginal
 - flujo vaginal de color blanco o amarillento (el flujo puede ser grumoso o parecerse al requesón)
 - picazón vaginal
- **Infección por levaduras en el pene (balanitis o balanopostitis).** Los hombres que toman INVOKANA® pueden tener una infección por levaduras en la piel alrededor del pene. Ciertos hombres que no están circuncidados pueden tener hinchazón del pene que dificulta la retracción de la piel alrededor de la punta del pene. Otros síntomas de la infección por levaduras en el pene incluyen:
 - enrojecimiento, picazón o hinchazón del pene
 - erupción del pene
 - secreción maloliente del pene
 - dolor en la piel alrededor del pene

Hable con su médico sobre qué hacer si tiene síntomas de una infección por levaduras en la vagina o el pene. Su médico le puede sugerir que use un medicamento antimicótico de venta libre. Hable con su médico de inmediato si usa un medicamento antimicótico de venta libre y sus síntomas no desaparecen.

¿Qué es INVOKANA®?

- INVOKANA® es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza:
 - junto con la dieta y el ejercicio para reducir el nivel de azúcar (glucosa) en la sangre en adultos con diabetes tipo 2.
 - para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares importantes como ataque cardíaco, derrame cerebral o la muerte en adultos con diabetes tipo 2 que padecen enfermedades cardiovasculares conocidas.
- INVOKANA® no es para personas con diabetes tipo 1.
- INVOKANA® no es para personas con cetoacidosis diabética (aumento de cetonas en sangre u orina).
- No se sabe si INVOKANA® es seguro y efectivo en niños menores de 18 años de edad.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PIL_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
COORDINADORA TÉCNICA
AFODERADA

Página 2 de 8
IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Página 164 de 423

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



¿Quién no debe tomar INVOKANA®?

No tome INVOKANA® si usted:

- es alérgico a la canagliflozina o a alguno de los componentes de INVOKANA®. Vea una lista de los componentes de INVOKANA® en el final de este prospecto.
Los síntomas de reacción alérgica a INVOKANA® pueden incluir:
 - sarpullido
 - manchas rojas elevadas en la piel (urticaria)
 - hinchazón de la cara, labios, boca, lengua y garganta que puede causar dificultad para respirar o tragar
- tiene problemas renales graves o está en diálisis.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar INVOKANA®?

Antes de tomar INVOKANA®, informe a su médico si usted:

- tiene un historial de amputaciones
- tiene enfermedades del corazón o está en riesgo de tenerlas
- ha tenido vasos sanguíneos bloqueados o estrechados, por lo general en la pierna
- tiene daños en los nervios (neuropatía) en la pierna
- ha tenido úlceras o llagas de pie diabético
- tiene problemas renales
- tiene problemas de hígado
- tiene antecedentes de infecciones de las vías urinarias o problemas al orinar
- está haciendo una dieta baja en sodio (sal). Su médico puede cambiar su dieta o su dosis de INVOKANA®
- va a ser operado
- está comiendo menos debido a una enfermedad, cirugía o un cambio en su dieta
- tiene o ha tenido problemas con el páncreas, incluidos pancreatitis o cirugía del páncreas
- bebe alcohol muy a menudo, o bebe mucho alcohol en corto tiempo (beber "compulsivamente")
- ha tenido alguna vez una reacción alérgica a INVOKANA®
- tiene otras enfermedades
- está embarazada o planea quedar embarazada. INVOKANA® puede dañar al bebé por nacer. Si queda embarazada mientras toma INVOKANA®, dígaselo a su médico lo antes posible. Hable con su médico acerca de la mejor manera de controlar su nivel de azúcar en la sangre durante el embarazo
- está amamantando o planea amamantar. INVOKANA® puede pasar a la leche materna y puede hacerle daño al bebé. Hable con su médico acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé si usted está tomando INVOKANA®. No amamante mientras esté tomando INVOKANA®

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PIL_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Página 3 de 8
IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Página 165 de 423

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que usted toma, incluidos medicamentos recetados y no recetados, vitaminas y suplementos de hierbas.

INVOKANA® puede afectar la forma en que funcionan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar la forma en que funciona INVOKANA®.

Dígale especialmente a su médico si toma:

- diuréticos (píldoras para orinar)
- rifampicina (usada para tratar o prevenir la tuberculosis)
- fenitoína o fenobarbital (utilizados para controlar las convulsiones)
- ritonavir (Norvir®, Kaletra®)* (utilizados para tratar la infección por VIH)
- digoxina (Lanoxin®)* (utilizada para tratar problemas cardíacos)

Pídale a su médico una lista de estos medicamentos si no está seguro de si su medicamento figura en la lista anterior.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de los mismos y muéstrele a su médico cuando reciba un medicamento nuevo.

¿Cómo debo tomar INVOKANA®?

- Tome INVOKANA® por vía oral 1 vez al día exactamente como su médico le indique.
- Su médico le dirá cuánto INVOKANA® debe tomar y cuándo hacerlo. Su médico puede cambiar su dosis si es necesario.
- Es mejor tomar INVOKANA® antes de la primera comida del día.
- Su médico puede pedirle que tome INVOKANA® junto con otros medicamentos para la diabetes. Pueden producirse niveles bajos de azúcar en la sangre con más frecuencia cuando se toma INVOKANA® con otros medicamentos para la diabetes. Ver “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de INVOKANA®?”
- Si se olvidó de tomar su dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. Si es casi la hora de su siguiente dosis, espere y tome la dosis omitida a la siguiente hora regularmente programada. No tome dos dosis de INVOKANA® al mismo tiempo. Hable con su médico si tiene dudas acerca de una dosis omitida.
- Si toma demasiado INVOKANA®, llame a su médico o vaya de inmediato a la sala de emergencias del hospital más cercano.
- Cuando su organismo está bajo algunos tipos de estrés, como fiebre, trauma (como un accidente automovilístico), infección o cirugía, la cantidad de medicamento para la diabetes que necesita puede cambiar. Dígale a su médico de inmediato si tiene alguna de estas condiciones y siga sus instrucciones.
- Manténgase en su dieta y programa de ejercicios prescrito mientras toma INVOKANA®.
- Revise su nivel de azúcar en la sangre como su médico le indique.
- INVOKANA® hará que su orina dé positivo en la prueba de glucosa.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PIL_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 4 de 8

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



- Su médico puede hacerle ciertas pruebas de sangre antes de que comience a tomar INVOKANA® y durante el tratamiento según sea necesario. Su médico puede cambiar su dosis de INVOKANA® basándose en los resultados de sus análisis de sangre.
- Su médico revisará su diabetes con exámenes de sangre regulares, incluyendo sus niveles de azúcar en la sangre y su hemoglobina A1C.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de INVOKANA®?

INVOKANA® puede causar efectos secundarios serios, que incluyen:

Ver “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre INVOKANA®?”

- **cetoacidosis (aumento de cetonas en la sangre o en la orina).** Se ha producido cetoacidosis en personas que tienen **diabetes tipo 1 o tipo 2** durante el tratamiento con INVOKANA®. La cetoacidosis es una afección seria que puede requerir tratamiento en un hospital. Puede causar la muerte. **Puede producirse cetoacidosis con INVOKANA® incluso si su nivel de azúcar en la sangre es inferior a 250 mg/dl.**

Deje de tomar INVOKANA® y llame a su médico de inmediato si tiene cualquiera de los siguientes síntomas:

- náuseas
- cansancio
- vómitos
- problemas para respirar
- dolor en el área del estómago (abdominal)

En caso de tener alguno de estos síntomas durante el tratamiento con INVOKANA®, si es posible, verifique si hay cetonas en su orina, incluso si su nivel de azúcar en la sangre es menor de 250 mg/dl.

- **problemas renales.** Se ha producido una lesión renal repentina en personas que toman INVOKANA®. Hable con su médico de inmediato si usted:
 - reduce la cantidad de alimentos o líquidos que bebe, por ejemplo, si está enfermo o no puede comer
 - comienza a perder líquidos de su organismo, por ejemplo, por vómitos, diarrea o por estar demasiado tiempo al sol
- **infecciones serias de las vías urinarias.** Se han producido infecciones serias de las vías urinarias que pueden llevar a la hospitalización en personas que están tomando INVOKANA®. Informe a su médico si tiene cualquier signo o síntoma de infección de las vías urinarias como sensación de ardor al orinar, necesidad de orinar con frecuencia, necesidad de orinar de inmediato, dolor en la parte inferior del estómago (pelvis) o sangre en la orina. Algunas veces las personas también pueden tener fiebre, dolor de espalda, náuseas o vómitos.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PIL_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUIELPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 5 de 8
IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Página 167 de 423

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



- **nivel bajo de azúcar en la sangre (hipoglucemia).** Si usted toma INVOKANA® con otro medicamento que puede causar un nivel bajo de azúcar en la sangre, como la sulfonilurea o la insulina, su riesgo de tener un nivel bajo de azúcar en la sangre es mayor. Es posible que deba disminuirse la dosis de su medicamento sulfonilurea o insulina mientras toma INVOKANA®.

Los signos y síntomas de un nivel bajo de azúcar en la sangre pueden incluir:

- dolor de cabeza
 - somnolencia
 - debilidad
 - confusión
 - mareos
 - irritabilidad
 - hambre
 - latidos rápidos del corazón
 - sudoración
 - temblores o sensación de nerviosismo
- **una infección bacteriana rara pero seria que causa daño al tejido debajo de la piel (fascitis necrotizante) en la zona entre y alrededor del ano y los genitales (perineo).** Se ha producido fascitis necrotizante del perineo en mujeres y hombres que toman INVOKANA®. La fascitis necrotizante del perineo puede llevar a la hospitalización, requerir cirugías múltiples y llevar a la muerte. Busque atención médica inmediatamente si tiene fiebre o se siente muy débil, cansado o incómodo (con malestar) y desarrolla cualquiera de los siguientes síntomas en la zona entre y alrededor de su ano y genitales:
 - dolor o sensibilidad
 - hinchazón
 - enrojecimiento de la piel (eritema)
 - **reacción alérgica seria.** Si tiene cualquier síntoma de una reacción alérgica seria, deje de tomar INVOKANA® y llame a su médico de inmediato o vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano. Ver “¿Quién no debe tomar INVOKANA®?”. Su médico puede darle un medicamento para la reacción alérgica y prescribirle un medicamento diferente para la diabetes.
 - **huesos rotos (fracturas).** Se han observado fracturas óseas en pacientes que toman INVOKANA®. Hable con su médico acerca de los factores que pueden aumentar su riesgo de fractura ósea.

Los efectos secundarios más comunes de INVOKANA® incluyen:

- infecciones vaginales por levaduras e infecciones por levaduras en el pene (Ver “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre INVOKANA®?”)

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PIL_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 6 de 8
IF-2018-65187913-APN-DGA#ANMAT

Página 168 de 423

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



- cambios en la micción, incluyendo necesidad urgente de orinar con más frecuencia, en grandes cantidades o durante la noche

Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le moleste o que no desaparezca. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de INVOKANA®. Para más información, pregunte a su médico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o

llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

¿Cómo debo conservar INVOKANA®?

Conserve INVOKANA® a temperatura ambiente hasta 30°C.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de INVOKANA®.

Los medicamentos se prescriben en ocasiones para fines distintos a los que se listan en el prospecto. No use INVOKANA® para una condición para la cual no fue prescrito.

No dé INVOKANA® a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño.

Este prospecto resume la información más importante sobre INVOKANA®. Si desea más información, hable con su médico. Usted puede pedirle a su médico información sobre INVOKANA® que está redactada para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los componentes de INVOKANA®?

Principio activo: canagliflozina

Componentes inactivos: Celulosa microcristalina, lactosa anhidra, croscarmelosa sódica, hidroxipropil celulosa, Estearato de magnesio, Opadry II 85F92209 amarillo (Polivinil alcohol - parcialmente hidrolizado, Macrogol 3350, Talco, Dióxido de titanio E171, Óxido de hierro amarillo E172), Opadry II 85F18422 blanco (Polivinil alcohol - parcialmente hidrolizado, Macrogol 3350, Talco, Dióxido de titanio E171).

* Las marcas mencionadas son marcas comerciales de sus respectivos propietarios y no marcas comerciales de Janssen Pharmaceuticals, Inc.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: YK

HA approval date:

AR_CANA_FCT_PIL_USPI Oct-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PINGTSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Página 7 de 8

Página 169 de 423

Producto: INVOKANA®
Nro de registro: 57.690



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por Janssen Ortho LLC, State Road 933 KM 0.1, 00778 Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos.

Acondicionado por Janssen Cilag SPA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04010 Latina, Italia.

Importado por JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.
Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Venta bajo receta.
Certificado N° 57.690
Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

Con licencia de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: YK

AR_CANA_FCT_PIL_USPI Oct-18_V2.0+D_es

IF-2018-65187915-APN-DGA#ANMAT

Página 8 de 8

Página 170 de 423



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-64966182-APN-DGA#ANMAT INFORMACIÓN PACIENTE.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.11 10:55:10 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.11 10:55:11 -0300'