



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**DISPOSICIÓN Nº 3885**

BUENOS AIRES, 20 MAY 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-009963-14-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el Anexo I del Decreto Nº 150/92 (T.O. Decreto Nº 177/93).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley Nº 16.463 y los Decretos nros. 9763/64, 1890/92, 150/92 (T.O. Decreto Nº 177/93) y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el artículo 4º del Decreto Nº 150/92 (T.O. Decreto Nº 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

## DISPOSICIÓN N° 3885

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que por expediente N° 1-47-14076-14-0 la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., presentó el Plan de Gestión de Riesgo que fue aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello;



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

## DISPOSICIÓN N° 3885

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

#### DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial INVOKANA y nombre/s genérico/s CANAGLIFLOZINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3. por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º.- Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

## DISPOSICIÓN N° 3885

notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º- Establécese que la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., deberá dar cumplimiento al Plan de Gestión de Riesgos presentado por expediente N° 1-47-14076-14-0, aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 7º.- Hácese saber a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., que en caso de incumplimiento de lo dispuesto precedentemente en el artículo 6º, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 8º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 9º.- Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009963-14-4

DISPOSICIÓN N° 3885

  
Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD  
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

3885

Nombre comercial: INVOKANA

Nombre/s genérico/s: CANAGLIFLOZINA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: JANSSEN ORTHO LLC (ELABORACIÓN DEL GRANEL); JANSSEN CILAG SpA (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO); JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO ALTERNATIVO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: STATE ROAD 933 KM. 0.1, MAMEY GUARD, GURABO, PUERTO RICO -ESTADOS UNIDOS- (ELABORACIÓN DEL GRANEL); VIA C. JANSSEN, BORGO SAN MICHELE, ITALIA (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO); RUTA 8, KM 63,5; FATIMA, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO ALTERNATIVO).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA 8, KM 63,5; FATIMA, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

3885

Nombre Comercial: INVOKANA.

Clasificación ATC: A10BX11.

Indicación/es autorizada/s: DIABETES MELLITUS TIPO 2. DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ADULTOS CUANDO LA DIETA Y EL AUMENTO DE LA ACTIVIDAD FISICA NO LOGRAN UN CONTROL GLUCEMICO ADECUADO. COMO MONOTERAPIA EN PACIENTES QUE NO PUEDEN SER TRATADOS CON METFORMINA, EN COMBINACION CON METFORMINA CON UNA SULFONILUREA (CON O SIN METFORMINA) O CON INSULINA (CON O SIN METFORMINA), SI ESTOS TRATAMIENTOS NO PUEDEN LOGRAR UN CONTROL GLUCEMICO ADECUADO.

Concentración/es: 100 mg DE CANAGLIFLOZINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: CANAGLIFLOZINA 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.48 mg, CROSCARMELOSA SODICA 12 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 39.26 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 6.0 mg, LACTOSA ANHIDRA 39.26 mg, OPADRY II 85F92209 AMARILLO 8 mg (POLIVINIL ALCOHOL - PARCIALMENTE HIDROLIZADO 3.2 mg, MACROGOL 3350 1.62 mg, TALCO 1.18 mg, DIOXIDO DE TITANIO E171 1.94 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO E172 0.06 mg).

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 90 Y 100 COMPRIMIDOS



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

3885

RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 90 Y 100  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: ESTADOS UNIDOS (PUERTO RICO) E ITALIA

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS (PUERTO RICO) E ITALIA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto  
Nº 150/92: SUIZA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: JANSSEN ORTHO  
LLC (ELABORACIÓN DEL GRANEL); JANSSEN CILAG SpA (ACONDICIONAMIENTO  
PRIMARIO Y SECUNDARIO); JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.  
(ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO ALTERNATIVO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: STATE ROAD 933 KM. 0.1,  
MAMEY GUARD, GURABO, PUERTO RICO -ESTADOS UNIDOS- (ELABORACIÓN  
DEL GRANEL); VIA C. JANSSEN, BORGIO SAN MICHELE, ITALIA  
(ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO); RUTA 8, KM 63,5; FATIMA,  
PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO  
ALTERNATIVO).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA 8, KM 63,5; FATIMA,  
PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

3885

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: INVOKANA.

Clasificación ATC: A10BX11.

Indicación/es autorizada/s: DIABETES MELLITUS TIPO 2. DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ADULTOS CUANDO LA DIETA Y EL AUMENTO DE LA ACTIVIDAD FISICA NO LOGRAN UN CONTROL GLUCEMICO ADECUADO. COMO MONOTERAPIA EN PACIENTES QUE NO PUEDEN SER TRATADOS CON METFORMINA, EN COMBINACION CON METFORMINA CON UNA SULFONILUREA (CON O SIN METFORMINA) O CON INSULINA (CON O SIN METFORMINA), SI ESTOS TRATAMIENTOS NO PUEDEN LOGRAR UN CONTROL GLUCEMICO ADECUADO.

Concentración/es: 300 mg DE CANAGLIFLOZINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: CANAGLIFLOZINA 300 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.44 mg, CROSCARMELOSA SODICA 36 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 117.78 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 18 mg, LACTOSA ANHIDRA 117.78 mg, OPADRY II 85F18422 BLANCO 18 mg (POLIVINIL ALCOHOL - PARCIALMENTE HIDROLIZADO 7.2 mg, MACROGOL 3350 3.64 mg, TALCO 2.66 mg, DIOXIDO DE TITANIO E171 4.5 mg).

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 90 Y 100 COMPRIMIDOS



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 90 Y 100  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: ESTADOS UNIDOS (PUERTO RICO) E ITALIA

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS (PUERTO RICO) E ITALIA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto  
Nº 150/92: SUIZA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: JANSSEN ORTHO  
LLC (ELABORACIÓN DEL GRANEL); JANSSEN CILAG SpA (ACONDICIONAMIENTO  
PRIMARIO Y SECUNDARIO); JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.  
(ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO ALTERNATIVO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: STATE ROAD 933 KM. 0.1,  
MAMEY GUARD, GURABO, PUERTO RICO -ESTADOS UNIDOS- (ELABORACIÓN  
DEL GRANEL); VIA C. JANSSEN, BORGIO SAN MICHELE, ITALIA  
(ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO); RUTA 8, KM 63,5; FATIMA,  
PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO  
ALTERNATIVO).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA 8, KM 63,5; FATIMA,  
PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº: **3885**

**Ing. ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPCIÓN EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 3885

**Ing. ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

3885

20 MAY 2015



## PROYECTO DE ROTULO

**INVOKANA®**  
**CANAGLIFLOZINA 100 mg**  
Comprimidos recubiertos

Industria Norteamericana

Venta Bajo Receta

Administración por vía oral

### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

**Canagliflozina 100 mg**

(correspondiente a 102 mg de Canagliflozina hemihidrato)

Excipientes:

Celulosa microcristalina 39.26 mg, lactosa anhidra 39.26 mg, croscarmelosa sódica 12 mg, hidroxipropil celulosa 6 mg, Estearato de magnesio 1.48 mg, Opadry II 85F92209 amarillo 8 mg (Polivinil alcohol - parcialmente hidrolizado 3.2 mg, Macrogol 3350 1.62 mg, Talco 1.18 mg, Dióxido de titanio E171 1.94 mg, Óxido de hierro amarillo E172 0.06 mg).

Presentación: envase conteniendo 10 comprimidos.\*

Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional: ver prospecto adjunto.

### Condiciones de Almacenamiento

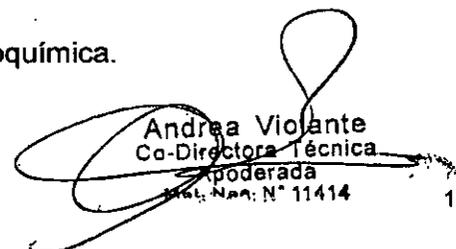
Almacenar en el envase original a no más de 30 °C.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

**Directora Técnica:** Georgina Rodríguez, Farmacéutica y Bioquímica.

  
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Acreditada  
Mat. Nac. N° 11414

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

3885

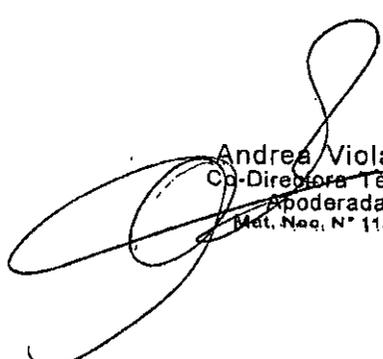


Acondicionado por: Janssen Cilag SPA,  
Via C. Janssen, Borgo San Michele,  
04010 Latina,  
Italia

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,  
Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires,  
ARGENTINA

Con licencia de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation  
® Marca Registrada

**\*NOTA:** Mismo texto para la presentación de envase conteniendo 10, 30, 90 y 100 comprimidos.

  
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. No. N° 11414

PROYECTO DE ROTULO **3885**



**INVOKANA®**  
**CANAGLIFLOZINA 300 mg**  
Comprimidos recubiertos

Industria Norteamericana

Venta Bajo Receta

Administración por vía oral

**Composición cualitativa y cuantitativa**

Cada comprimido recubierto de 300 mg contiene:

**Canagliflozina 300 mg**

(correspondiente a 306 mg de Canagliflozina hemihidrato)

Excipientes:

Celulosa microcristalina 117.78 mg, lactosa anhidra 117.78 mg, croscarmelosa sódica 36 mg, hidroxipropil celulosa 18 mg, Estearato de magnesio 4.44 mg, Opadry II 85F18422 blanco 18 mg (Polivinil alcohol - parcialmente hidrolizado 7.2 mg, Macrogol 3350 3.64 mg, Talco 2.66 mg, Dióxido de titanio E171 4.5 mg).

**Presentación:** envase conteniendo 10 comprimidos.\*

**Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional:** ver prospecto adjunto.

**Condiciones de Almacenamiento**

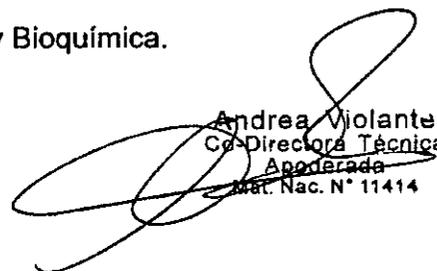
Almacenar en el envase original a no más de 30 °C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

**Directora Técnica:** Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica.

  
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Acreditada  
Mat. Nac. N° 11414

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

3885

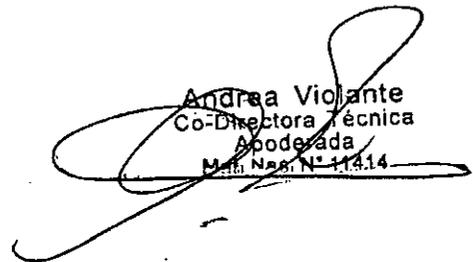


Acondicionado por: Janssen Cilag SPA,  
Via C. Janssen, Borgo San Michele,  
04010 Latina,  
Italia

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,  
Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires,  
ARGENTINA

Con licencia de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation  
® Marca Registrada

**\*NOTA:** Mismo texto para la presentación de envase conteniendo 10, 30, 90 y 100 comprimidos.

  
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Matr. Neg. N° 44.14

3885



**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**INVOKANA® 100 y 300 mg**  
**CANAGLIFLOZINA**  
Comprimidos recubiertos

Industria Norteamericana

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:

Celulosa microcristalina 39.26 mg, lactosa anhidra 39.26 mg, croscarmelosa sódica 12 mg, hidroxipropil celulosa 6 mg, Estearato de magnesio 1.48 mg, Opadry II 85F92209 amarillo 8 mg (Polivinil alcohol - parcialmente hidrolizado 3.2 mg, Macrogol 3350 1.62 mg, Talco 1.18 mg, Dióxido de titanio E171 1.94 mg, Óxido de hierro amarillo E172 0.06 mg).

Cada comprimido recubierto de 300 mg contiene:

**Canagliflozina 300 mg**

(correspondiente a 306 mg de Canagliflozina hemihidrato)

Excipientes:

Celulosa microcristalina 117.78 mg, lactosa anhidra 117.78 mg, croscarmelosa sódica 36 mg, hidroxipropil celulosa 18 mg, Estearato de magnesio 4.44 mg, Opadry II 85F18422 blanco 18 mg (Polivinil alcohol - parcialmente hidrolizado 7.2 mg, Macrogol 3350 3.64 mg, Talco 2.66 mg, Dióxido de titanio E171 4.5 mg).

**ACCION TERAPEUTICA**

Hipoglucemiante oral.

**INDICACIONES**

*Diabetes mellitus tipo 2*

Diabetes mellitus tipo 2 en adultos cuando la dieta y el aumento de la actividad física no logran un control glucémico adecuado:

- como monoterapia en pacientes que no pueden ser tratados con metformina;

Pag. 1 de 33

3885



- en combinación con metformina, con una sulfonilurea (con o sin metformina) o con insulina (con o sin metformina), si estos tratamientos no pueden lograr un glucémico adecuado.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: A10BX11

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados para tratar la diabetes mellitus, otros fármacos antihiper glucemiantes, excluidas las insulinas.

### Mecanismo de acción / farmacodinamia

#### Mecanismo de acción

El cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2, *por sus siglas en inglés*), expresado en los túbulos renales proximales, es responsable de la mayor parte de la reabsorción de la glucosa filtrada desde la luz de los túbulos. La canagliflozina es un inhibidor del SGLT2 activo por vía oral. Al inhibir al SGLT2, la canagliflozina hace que disminuya la reabsorción de la glucosa filtrada y reduce el umbral renal para la glucosa ( $UR_G$ ), con lo que aumenta la excreción de glucosa en la orina (EGU: excreción urinaria de glucosa) y disminuye las concentraciones plasmáticas de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Este mecanismo no depende de la insulina. El aumento de la excreción urinaria de glucosa, resultado de la inhibición del SGLT2, se traduce también en diuresis osmótica, de forma que el efecto diurético hace que descienda la presión arterial sistólica. El aumento de la excreción urinaria de glucosa produce pérdida calórica y un aumento en el riesgo de infecciones urinarias e infecciones micóticas genitales.

Los estudios han demostrado que la canagliflozina no se asocia a malabsorción de la glucosa.

#### Efectos farmacodinámicos

Se observaron reducciones del  $UR_G$  y aumentos de la excreción urinaria de glucosa dependientes de la dosis tras la administración de dosis únicas y múltiples de canagliflozina a pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Con un valor inicial del  $UR_G$  de aproximadamente 13 mmol/l (234 mg/dl), se observó una supresión máxima del  $UR_G$  medio durante 24 horas con la dosis diaria de 300 mg hasta aproximadamente 4 mmol/l a 5 mmol/l (72.07 mg/dl a 90.09 mg/dl) en pacientes con diabetes tipo 2 en estudios de fase 1, lo que sugiere un bajo riesgo de hipoglucemia inducida por el tratamiento. Las reducciones en el  $UR_G$  causaron un aumento de la excreción urinaria de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con 100 mg o con 300 mg de canagliflozina de 77 g/día a 119 g/día en todos los estudios de fase 1; la excreción urinaria de glucosa observada corresponde a una pérdida de entre 308 kcal/día y 476 kcal/día. Las reducciones en el  $UR_G$  y los incrementos de la excreción urinaria de glucosa se mantuvieron durante las 26 semanas del período de tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Se observaron incrementos moderados (generalmente < 400 ml a 500 ml) en el volumen diario de orina que se atenuaron después de varios días de administración. La excreción urinaria

Pág. 2 de 33  
Andrés Violante  
Co-Directora Técnica  
Aprobada  
Mat. Nac. N° 11414

3885



de ácido úrico aumentó de forma transitoria por efecto de la canagliflozina (incremento del 19% en comparación con el valor basal del primer día y posterior atenuación hasta el 6% el día 2 y el 1% el día 13). Este efecto se acompañó de una reducción sostenida en las concentraciones de ácido úrico de aproximadamente el 20%.

En un estudio de dosis única realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la administración de 300 mg antes de una comida variada retrasó la absorción intestinal de glucosa y redujo la glucosa postprandial.

### Electrofisiología cardíaca

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con un control positivo (moxifloxacina), se administró por vía oral una dosis única de canagliflozina 300 mg, canagliflozina 1.200 mg (cuatro veces la dosis máxima recomendada), moxifloxacina y placebo a 60 individuos sanos. La dosis recomendada de 300 mg y la dosis de 1.200 mg no produjeron alteraciones significativas en el intervalo QT corregido. Con la dosis de 1.200 mg, las máximas concentraciones plasmáticas de canagliflozina fueron aproximadamente 1,4 veces las máximas concentraciones en estado estacionario con una dosis única diaria de 300 mg.

### Eficacia clínica y seguridad

Un total de 10.285 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en nueve estudios doble ciego y controlados para evaluar la eficacia clínica y la seguridad de Invokana, así como sus efectos en el control glucémico. La distribución por razas fue: 72% caucásicos, 16% asiáticos, 4% negros y 8% otros grupos. El 16% de los pacientes eran hispanos. Aproximadamente el 58% de los pacientes eran varones. Los pacientes tenían una edad promedio de 59,5 años (intervalo de 21 a 96 años), con 3.082 pacientes de 65 años de edad o mayores y 510 pacientes  $\geq$  75 años de edad. El 58% de los pacientes tenían un índice de masa corporal (IMC) de 30 kg/m<sup>2</sup> o mayor. Para el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal moderada y una TFGe basal de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, se agruparon y analizaron los datos de 1.085 pacientes obtenidos del programa de desarrollo clínico.

### Estudios controlados con placebo

Se estudió Invokana administrado en monoterapia, tratamiento doble con metformina, tratamiento doble con sulfonilurea, tratamiento triple con metformina y sulfonilurea, tratamiento triple con metformina y pioglitazona y también en tratamiento añadido con insulina (Tabla 1). En resumen, el tratamiento con Invokana obtuvo resultados clínicos y estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ) frente a placebo en el control glucémico, incluidos HbA1c, el porcentaje de pacientes que logran una HbA1c < 7%, variación en el valor de la glucosa plasmática en ayunas (GPA) respecto al valor basal, y glucosa posprandial (GPP) (después de 2 horas). Además, se observaron reducciones del peso y de la presión arterial sistólica en comparación con placebo.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N.º 11414

Pag. 3 de 33

3885

Tabla 1: Resultados de eficacia de estudios clínicos controlados con placebo<sup>a</sup>

Monoterapia (26 semanas)			
	Invokana		Placebo (N=192)
	100 mg (N=195)	300 mg (N=197)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor basal (media)	8,06	8,01	7,97
Variación respecto del valor basal (media ajustada)	-0,77	-1,03	0,14
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,91 <sup>b</sup> (-1,09; -0,73)	-1,16 <sup>b</sup> (-1,34; -0,99)	N/A <sup>c</sup>
Pacientes (%) que lograron una HbA <sub>1c</sub> <7%	44,5 <sup>b</sup>	62,4 <sup>b</sup>	20,6
<b>Glucosa plasmática en ayunas (mmol/l)</b>			
Valor basal (media)	9,57	9,57	9,20
Variación respecto del valor basal (media ajustada)	-1,51	-1,94	0,46
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-1,97 <sup>b</sup> (-2,34; -1,60)	-2,41 <sup>b</sup> (-2,78; -2,03)	N/A <sup>c</sup>
<b>Glucosa postprandial a las 2 horas (mmol/l)</b>			
Valor basal (media)	13,87	14,10	12,74
Variación respecto del valor basal (media ajustada)	-2,38	-3,27	0,29
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-2,67 <sup>b</sup> (-3,28; -2,05)	-3,55 <sup>b</sup> (-4,17; -2,94)	N/A <sup>c</sup>
<b>Peso corporal</b>			
Valor basal (media) en kg	85,9	86,9	87,5
Variación respecto del valor basal (media ajustada)	-2,8	-3,9	-0,6
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-2,2 <sup>b</sup> (-2,9; -1,6)	-3,3 <sup>b</sup> (-4,0; -2,6)	N/A <sup>c</sup>

Andrea Violante de 33  
Co-Directora Técnica  
Aptoderada  
Mat. Nac. N° 1474



3885



Tratamiento doble con metformina (26 semanas)			
	Invokana + metformina		Placebo + metformina (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
<i>Peso corporal</i>			
Valor basal (media) en kg	88,7	85,4	86,7
Variación respecto del valor basal (media ajustada)	-3,7	-4,2	-1,2
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N/A <sup>c</sup>

Tratamiento triple con metformina y sulfonilurea (26 semanas)			
	Invokana + metformina y sulfonilurea		Placebo + metformina y sulfonilurea (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
<i>HbA<sub>1c</sub> (%)</i>			
Valor basal (media)	8,13	8,13	8,12
Variación respecto del valor basal (media ajustada)	-0,85	-1,06	-0,13
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	N/A <sup>c</sup>
<i>Pacientes (%) que lograron una HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</i>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<i>Glucosa plasmática en ayunas (mmol/l)</i>			
Valor basal (media)	9,60	9,34	9,42
Variación respecto del valor basal (media)	-1,01	-1,69	0,23

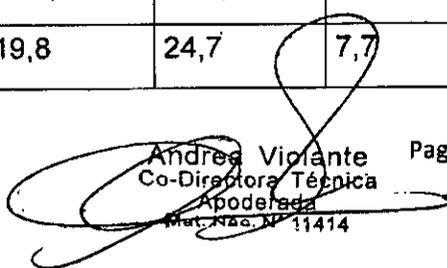
Andrea Vialto, 6 de 33  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Méd. Res. N° 11414

3885



Tratamiento triple con metformina y sulfonilurea (26 semanas)			
	Invokana + metformina y sulfonilurea		Placebo + metformina y sulfonilurea (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
ajustada)			
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-1,24 <sup>b</sup> (-1,75; -0,73)	-1,92 <sup>b</sup> (-2,43; -1,41)	N/A <sup>c</sup>
<i>Peso corporal</i>			
Valor basal (media) en kg	93,5	93,5	90,8
Variación respecto del valor basal (media ajustada)	-2,1	-2,6	-0,7
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	N/A <sup>c</sup>

Tratamiento añadido a insulina <sup>d</sup> (18 semanas)			
	Invokana + insulina		Placebo + insulina (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
<i>HbA<sub>1c</sub> (%)</i>			
Valor basal (media)	8,33	8,27	8,20
Variación respecto del valor basal (media ajustada)	-0,63	-0,72	0,01
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/A <sup>c</sup>
<i>Pacientes (%) que lograron una HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</i>	19,8	24,7	7,7

  
 Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Reg. N° 11414

Pag. 7 de 33



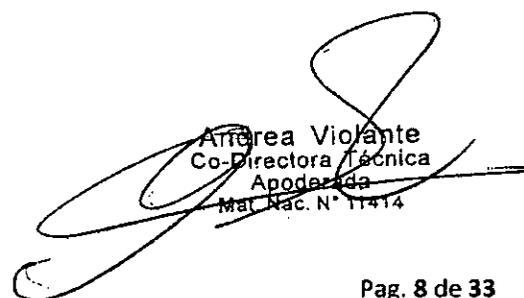
Tratamiento añadido a insulina <sup>d</sup> (18 semanas)			
	Invokana + insulina		Placebo + insulina (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
<i>Glucosa plasmática en ayunas (mmol/l)</i>			
Valor basal (media)	9,43	9,33	9,38
Variación respecto del valor basal (media ajustada)	-1,03	-1,39	0,22
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-1,25 <sup>b</sup> (-1,55; -0,96)	-1,61 <sup>b</sup> (-1,90; -1,31)	N/A <sup>c</sup>
<i>Peso corporal</i>			
Valor basal (media)	96,9	96,7	97,7
Variación respecto del valor basal (media ajustada)	-1,8	-2,3	0,1
Diferencia respecto del placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,6)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,7; -2,1)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Población por intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes del tratamiento de rescate glucémico.

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  frente a placebo.

<sup>c</sup> No procede.

<sup>d</sup> Canagliflozina como tratamiento añadido a insulina (con o sin otros medicamentos antihiper glucémicos).

  
 Arreola Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11414



Estudios controlados con tratamiento activo

Se comparó Invokana con glimepirida como tratamiento doble con metformina y con sitagliptina como tratamiento triple con metformina y sulfonilurea (tabla 2).

Tabla 2: Resultados de eficacia obtenidos de los estudios controlados con tratamiento activo<sup>a</sup>

Comparación con glimepirida como tratamiento doble con metformina (52 semanas)			
	Invokana + metformina		Glimepirida (ajustada) + metformina (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
<i>HbA<sub>1c</sub> (%)</i>			
Valor basal (media)	7,78	7,79	7,83
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,82	-0,93	-0,81
Diferencia respecto a glimepirida (media ajustada) (IC del 95%)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	N/A <sup>c</sup>
<i>Pacientes (%) que lograron una HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</i>	53,6	60,1	55,8
<i>Glucosa plasmática en ayunas (mmol/l)</i>			
Valor basal (media)	9,18	9,09	9,20
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-1,35	-1,52	-1,02
Diferencia respecto a glimepirida (media ajustada) (IC del 95%)	-0,33 (-0,56; -0,11)	-0,51 (-0,73; -0,28)	N/A <sup>c</sup>
<i>Peso corporal</i>			
Valor basal (media) en kg	86,8	86,6	86,6
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-4,2	-4,7	1,0
Diferencia respecto a glimepirida (media ajustada) (IC del 95%)	-5,2 <sup>d</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>d</sup> (-6,2; -5,1)	N/A <sup>c</sup>

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica de 33  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 17414

3885



Comparación con sitagliptina como tratamiento triple con metformina y sulfonilurea (52 semanas)

	Invokana 300 mg + metformina y sulfonilurea (N=377)	Sitagliptina 100 mg + metformina y sulfonilurea (N=378)
<i>HbA<sub>1c</sub> (%)</i>		
Valor basal (media)	8,12	8,13
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-1,03	-0,66
Diferencia respecto a glimepirida (media ajustada) (IC del 95%)	-0,37 <sup>e</sup> (-0,50; -0,25)	N/A <sup>c</sup>
Pacientes (%) que lograron una HbA <sub>1c</sub> <7%	47,6	35,3
<i>Glucosa plasmática en ayunas (mmol/l)</i>		
Valor basal (media)	9,42	9,09
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-1,66	-0,32
Diferencia respecto a glimepirida (media ajustada) (IC del 95%)	-1,34 (-1,66; -1,01)	N/A <sup>c</sup>
<i>Peso corporal</i>		
Valor basal (media) en kg	87,6	89,6
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-2,5	0,3
Diferencia respecto a glimepirida (media ajustada) (IC del 95%)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Población por intención de tratar en la que se utiliza la última observación llevada hacia adelante (LOCF) en el estudio antes del tratamiento de rescate glucémico.

<sup>b</sup> Invokana + metformina no se considera inferior a glimepirida + metformina debido a que el límite superior del intervalo de confianza es menor que el límite de no inferioridad predefinido de <0,3%.

<sup>c</sup> No corresponde.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
A. Poderada  
Mat. Nac. N° 5714

Pag. 10 de 33



<sup>d</sup>  $p < 0.01$ .

<sup>e</sup> Invokana + metformina + sulfonilurea no se considera inferior a sitagliptina + metformina + sulfonilurea debido a que el límite superior del intervalo de confianza es menor que el límite de no inferioridad predefinido de  $< 0,3\%$ .

### Poblaciones especiales

En tres estudios realizados en poblaciones especiales (pacientes de edad avanzada, pacientes con una TFGe de  $a < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  y pacientes con o en situación de alto riesgo de enfermedad cardiovascular), se añadió Invokana a los tratamientos actuales para la diabetes que estaban recibiendo los pacientes (dieta, monoterapia o tratamiento combinado).

### Pacientes de edad avanzada

Un total de 714 pacientes de  $\geq 55$  a  $\leq 80$  años de edad (227 pacientes de 65 a  $< 75$  años de edad y 46 pacientes de 75 a  $< 85$  años de edad) con control glucémico inadecuado que estaban recibiendo tratamiento para la diabetes (dieta o ejercicio solos o en combinación con medicamentos antihiper glucémicos parenterales) participaron en un estudio doble ciego y controlado con placebo de 26 semanas de duración. Se observaron variaciones estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) respecto al  $\text{HbA}_{1c}$  basal en comparación con placebo de  $-0,57\%$  y  $-0,70\%$  con Invokana 100 mg y 300 mg, respectivamente. Además, la GPA se redujo de manera estadísticamente significativa y un mayor porcentaje de pacientes logró una  $\text{HbA}_{1c}$  of  $< 7.0\%$  en comparación con placebo (véase «Posología» y «Reacciones adversas»).

### Pacientes con TFGe de 45 a $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

En un análisis conjunto de datos de pacientes ( $N = 721$ ) con una TFGe basal de 45  $\text{ml/min/1,73 m}^2$  a  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , canagliflozina 100 mg redujo la  $\text{HbA}_{1c}$  respecto a placebo en un  $-0,47\%$ . Los pacientes con una TFGe basal de 45  $\text{ml/min/1,73 m}^2$  a  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  tratados con canagliflozina 100 mg exhibieron una pérdida promedio de peso corporal de  $-1,8\%$  en comparación con placebo.

La mayoría de los pacientes con una TFGe basal de 45 a  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  estaban recibiendo insulina y/o una sulfonilurea (85% [614/721]). Es este análisis de datos agrupados, el 27,3% de los pacientes tratados con placebo tuvo  $\geq 1$  episodio de hipoglucemia, frente al 39,8% de aquellos tratados con Invokana 100 mg y el 41,8% de los tratados con Invokana 300 mg. Este aumento en la incidencia de hipoglucemia se explica por el tratamiento simultáneo con insulina y/o sulfonilurea (véase «Reacciones adversas»).

### Presión arterial

Los estudios controlados con placebo mostraron las siguientes reducciones medias en la presión arterial sistólica en relación con placebo:  $-3,9 \text{ mmHg}$  con Invokana 100 mg,  $-5,3 \text{ mmHg}$  con Invokana 300 mg; y  $-0,1 \text{ mmHg}$  con placebo. En la misma población, el efecto de la presión arterial diastólica no fue tan pronunciado, con cambios medios de  $-2,1 \text{ mmHg}$  con Invokana 100 mg,  $-2,5 \text{ mmHg}$  con Invokana 300 mg y  $-0,3 \text{ mmHg}$  con placebo. No se observó ningún cambio notable en la frecuencia cardíaca.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apt. 11 de 33  
Mat. Noe. N° 11414



## Propiedades Farmacocinéticas

La farmacocinética de la canagliflozina es esencialmente similar en sujetos sanos y pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

### Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta media de la canagliflozina es de aproximadamente el 65%. La administración simultánea de una comida rica en grasas con canagliflozina no afectó a la farmacocinética de la canagliflozina; por consiguiente, Invokana puede tomarse con o sin alimentos. No obstante, teniendo en cuenta la posibilidad de que se reduzcan las desviaciones postprandiales de la glucosa como consecuencia de la absorción intestinal diferida de glucosa, se recomienda tomar Invokana antes de la primera comida del día (véase «Posología»).

Tras la administración de una dosis oral única de 100 mg o 300 mg a individuos sanos, canagliflozina fue absorbida rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas (mediana de  $T_{máx}$ ) se midieron 1 o dos horas luego de tomar el medicamento. El AUC medio fue 6,8  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  o 22,9  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  y la concentración máxima ( $C_{máx}$ ) fue 1,1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  o 2,8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  al recibir dosis de 100 mg y 300 mg, respectivamente. La  $C_{máx}$  plasmática y el AUC de canagliflozina aumentaron de un modo proporcional a la dosis entre 50 mg y 300 mg. Con una dosis de canagliflozina 100 mg o 300 mg una vez al día, se alcanzó el estado estacionario al cabo de 4 a 5 días. Canagliflozina no presenta una farmacocinética progresiva y acumula el plasma hasta el 36% luego de dosis múltiples de 100 mg y 300 mg.

### Distribución

El volumen medio de distribución de la canagliflozina en estado estacionario tras una infusión intravenosa única en individuos sanos fue de 119 litros, lo que sugiere una extensa distribución en los tejidos. La canagliflozina se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (99%), sobre todo a la albúmina. La unión a las proteínas es independiente de las concentraciones plasmáticas de canagliflozina. La unión a proteínas plasmáticas no se ve alterada significativamente en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La circulación enterohepática de canagliflozina se desarrolló levemente.

### Metabolismo

La O-glucuronidación es la principal vía metabólica de eliminación de la canagliflozina, que es glucuronizada en su mayor parte por UGT1A9 y UGT2B4 para dar dos metabolitos inactivos O-glucurónidos. El metabolismo (oxidativo) de la canagliflozina mediado por la CYP3A4 es mínimo en humanos (aproximadamente el 7%).

### Eliminación

Tras la administración de una dosis oral única de [ $^{14}\text{C}$ ] canagliflozina a individuos sanos, el 61% de la dosis radiactiva se excretó en las heces en forma de canagliflozina (41.5%) un metabolito hidroxilado (7.0%) y un metabolito O-glucurónido (3.2%). La circulación enterohepática de la canagliflozina fue irrelevante. Aproximadamente el 33% de la dosis radiactiva administrada se excretó en la orina, principalmente en forma de metabolitos O-glucurónidos (30,5%). Menos del 1% de la dosis se excretó como canagliflozina intacta en

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. No. N° 11414

3885



la orina. La depuración renal de las dosis de canagliflozina 100 mg y 300 mg se situó entre 1,30 y 1,55 ml/min.

La canagliflozina es una sustancia con una depuración baja, con una depuración sistémica media de aproximadamente 192 ml/min en individuos sanos tras su administración intravenosa.

La vida media terminal aparente ( $t_{1/2}$ ) fue de 10,6 horas para la dosis de 100 mg y de 13,1 horas para la dosis de 300 mg.

#### Cinética de grupos especiales de pacientes

##### Insuficiencia renal

En un estudio abierto de una dosis única se investigó la farmacocinética de canagliflozina 200 mg en individuos con distintos grados de insuficiencia renal [clasificados en función de la fórmula de la TFGe de la Modificación de la Dieta en las Enfermedades Renales (MDRD)] en comparación con sujetos sanos. Los siguientes individuos participaron en el estudio: 3 individuos con función renal normal (TFGe  $\geq 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), 10 individuos con insuficiencia renal leve (TFGe 60 a  $< 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), 9 individuos con insuficiencia renal moderada (TFGe 30 a  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y 10 individuos con insuficiencia renal severa (TFGe 15 a  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) así como 8 individuos con enfermedad renal terminal (ERT) sometidos a hemodiálisis.

La  $C_{m\acute{a}x}$  de la canagliflozina no se vio afectada por la insuficiencia renal. En comparación con los individuos sanos, el valor plasmático del AUC de la canagliflozina aumentó aproximadamente un 15%, un 29% y un 53% en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, pero fue similar en los individuos con ERT e individuos sanos. Aumentos de esta magnitud en los valores de AUC de canagliflozina no se consideran clínicamente relevantes (véase «Advertencias y precauciones especiales de uso» y «Reacciones adversas»).

No se recomienda el uso de Invokana en pacientes con una TFGe  $< 45$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> e insuficiencia renal grave, en ERT ni en pacientes sometidos a diálisis, debido a que no se espera que Invokana sea efectivo en estos grupos de pacientes (véase «Advertencias y precauciones especiales de uso»).

La eliminación de canagliflozina mediante hemodiálisis fue irrelevante.

##### Insuficiencia hepática

En comparación con los sujetos que presentaban una función hepática normal, los cocientes de las medias geométricas de la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC $_{\infty}$  de canagliflozina fueron del 107% y el 110%, respectivamente, en sujetos con insuficiencia hepática de Child-Pugh clase A (leve) y del 96% y el 111%, respectivamente, en sujetos con insuficiencia hepática de Child-Pugh clase B (moderada) tras la administración de una dosis única de 300 mg de canagliflozina.

No se consideró que estas diferencias fueran clínicamente significativas. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática de Child-Pugh clase C (grave) tratados con canagliflozina, por lo que Invokana no se recomienda para este grupo de pacientes.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Hac. N° 11414

Pág. 13 de 33



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

La edad no tiene ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de canagliflozina según un análisis de farmacocinética poblacional (véase «Posología», «Advertencias y precauciones especiales de uso» y «Reacciones adversas»).

Pacientes pediátricos menores de 18 años de edad

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

Otras poblaciones

No se requieren ajustes de dosis en función del género, la raza o el índice de masa corporal. Según un análisis de la farmacocinética poblacional, estas características no tienen ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de canagliflozina.

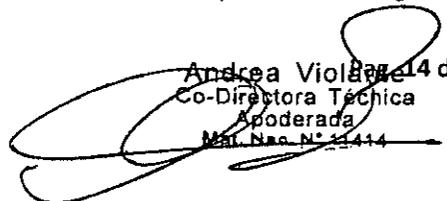
## DATOS PRECLÍNICOS

### ***Carcinogenicidad y mutagenicidad***

Según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad, los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

En un estudio de dos años de duración en el que se administraron dosis de 10, 30 y 100 mg/kg, canagliflozina no aumentó la incidencia de tumores en ratones machos y hembras con CDI. La dosis más alta de 100 mg/kg fue equivalente a 14 veces la exposición (según el AUC) con la dosis clínica de 300 mg. Canagliflozina administrada en dosis de 10, 30 y 100 mg/kg aumentó la incidencia de tumores testiculares de células de Leydig en ratones Sprague-Dawley macho; la dosis más baja de 10 mg/kg es aproximadamente 1,5 veces mayor que la dosis clínica de 300 mg sobre la base de la exposición AUC. Las dosis más altas de canagliflozina (100 mg/kg) en ratas Sprague-Dawley macho y hembra aumentaron la incidencia de feocromocitomas y tumores de los túbulos renales; según el AUC, esta dosis correspondió a aproximadamente 12 veces la exposición con la dosis clínica de 300 mg. Teniendo en cuenta los estudios mecanísticos preclínicos y clínicos, los tumores de células de Leydig, los tumores de túbulos renales y los feocromocitomas son el resultado de mecanismos que no se consideran relevantes en los seres humanos. Los tumores de túbulos renales y los feocromocitomas inducidos por la canagliflozina en ratas parecen estar causados por una malabsorción de hidratos de carbono; los estudios clínicos mecanísticos no han detectado ninguna malabsorción de los hidratos de carbono en seres humanos con dosis de canagliflozina de hasta dos veces la dosis clínica máxima recomendada. Los tumores de células de Leydig se asocian con un aumento de la hormona luteinizante (LH), que es un mecanismo conocido de formación de tumores de células de Leydig en las ratas. En un estudio clínico de 12 semanas de duración, no se observó un aumento de la LH sin estímulos en pacientes varones tratados con canagliflozina.

En el ensayo de Ames, con o sin activación metabólica, canagliflozina no fue mutagénica, En cambio, fue mutagénica en el ensayo *in vitro* en linfomas de ratón, pero sólo luego de la

  
Andrea Violante 14 de 33  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. No. N° 2444

3885



activación metabólica. En un ensayo de micronúcleos in vivo y un ensayo Comet in vivo en ratas, canagliflozina no fue mutagénica ni clastogénica.

### **Fertilidad**

En estudios de fertilidad en ratas hembras y machos, la canagliflozina administrada hasta las dosis máximas de 100 mg/kg [hasta 19 veces la exposición (según el AUC) con la dosis clínica de 300 mg] no perjudicó el desarrollo embrionario temprano, el comportamiento en el apareamiento y la fertilidad.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis recomendada de Invokana es de 100 mg una vez al día. En pacientes que requieren un control glucémico más estricto y con un bajo riesgo de reacciones adversas asociadas a un volumen intravascular reducido mientras están siendo tratados con Invokana y que tienen una tasa de filtración glomerular (TFGe) eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la dosis se puede aumentar a 300 mg (ver más abajo y «Advertencias y precauciones especiales de uso»).

En pacientes con signos de depleción del volumen, se recomienda corregir esta alteración antes de iniciar el tratamiento con Invokana (ver «Advertencias y precauciones especiales de uso»).

Invokana debe tomarse antes de la primera comida del día.

Cuando Invokana se usa como tratamiento complementario con insulina o un secretagogo de la insulina, (por ejemplo, sulfonilurea), puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver «Interacciones» y «Reacciones adversas»).

### **Dosis omitida**

Si el paciente omite o se olvida de tomar una dosis, debe tomársela tan pronto como se acuerde; sin embargo, no debe tomar una dosis doble en el mismo día.

### **Pautas posológicas especiales**

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

Deben tenerse en cuenta la función renal y el riesgo de depleción del volumen (ver «Advertencias y precauciones especiales de uso»).

#### **Insuficiencia renal**

En pacientes con una TFGe de 60 a  $<90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> no es necesario un ajuste de dosis.

En pacientes con una TFGe de 45 a  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o una CrCl de 45 a  $<60$  ml/min, la dosis de Invokana se limita a 100 mg una vez al día. Se debe suspender el tratamiento cuando la TFGe se mantiene constantemente  $<45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o la CrCl constantemente  $<45$  ml/min ya que no se espera que Invokana sea eficaz en estos pacientes (ver «Advertencias y precauciones especiales de uso», «Reacciones adversas» y

Andrea Violante Pag. 15 de 33  
Co-Directora Técnica  
Acreditada  
Mat. Nac. N° 11414



«Propiedades Farmacodinámicas» y «Propiedades Farmacocinéticas»).

El tratamiento con Invokana no debe iniciarse en pacientes con una TFG<sub>e</sub> <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl <45 ml/min ya que no se espera que Invokana sea eficaz en estos pacientes. Invokana tampoco debe ser administrada a pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) ni a pacientes en diálisis, ya que no se espera que Invokana sea eficaz en estos grupos de pacientes (ver «Advertencias y precauciones especiales de uso» y «Propiedades Farmacocinéticas»).

#### **Insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Invokana no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave y no se recomienda su uso en estos pacientes (ver «Propiedades Farmacocinéticas»).

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

No se han demostrado la seguridad y eficacia de Invokana en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a la canagliflozina o a alguno de los excipientes.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

#### **Información general**

Invokana no se ha estudiado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y, por consiguiente, no se recomienda su uso en estos pacientes.

Invokana no debe utilizarse para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

#### **Uso en pacientes con insuficiencia renal**

Si durante el tratamiento la TFG<sub>e</sub> declina permanentemente a <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o la CrCl de se mantiene constantemente <45 ml/min, el tratamiento debe ser discontinuado ya que no se espera que Invokana sea eficaz en estos pacientes.

El tratamiento con Invokana no debe iniciarse en pacientes con una TFG<sub>e</sub> <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl <45 ml/min ya que no se espera que Invokana sea eficaz en estos pacientes y debido a las reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia en este grupo de pacientes (ver «Posología» y «Reacciones adversas»). Tampoco se recomienda el tratamiento con Invokana a pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) ni a pacientes en diálisis, ya que no se espera que sea eficaz en estos pacientes (ver «Advertencias y precauciones especiales de uso» y «Propiedades Farmacocinéticas»).

En pacientes con una TFG<sub>e</sub> <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o una CrCl <60 ml/min, se notificó una mayor incidencia de reacciones adversas asociadas a una depleción del volumen (por ejemplo, mareo postural, hipotensión ortostática o hipotensión). Además, en estos pacientes se notificó una mayor frecuencia de niveles altos de potasio y un aumento

Pag. 16 de 33  
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Aptoderada  
Mat. Nac. N° 11414



significativamente mayor en los valores de creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre (BUN) (ver «Reacciones adversas»).

Se recomienda monitorear la función renal como sigue:

- antes de iniciar el tratamiento con y Invokana y, en adelante, al menos anualmente (ver «Posología», «Reacciones adversas», «Propiedades Farmacodinámicas» y «Propiedades Farmacocinéticas»)
- antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y, en adelante, de forma periódica
- al menos dos veces al año en pacientes con una TFGe  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o una CrCl  $<60$  ml/min, y aún más frecuentemente en pacientes con valores inferiores de TFGe. Se debe suspender el tratamiento con Invokana cuando la TFGe se mantiene constantemente  $<45$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> o la CrCl constantemente  $<45$  ml/min.

#### **Uso en pacientes con riesgo de reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen**

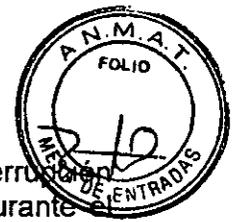
Debido a su mecanismo de acción, Invokana induce la diuresis osmótica al aumentar la excreción de glucosa en la orina, con lo que puede reducir el volumen intravascular y disminuir la presión arterial (ver «Propiedades Farmacodinámicas»). En 8 estudios clínicos controlados de Invokana, se han observado reacciones adversas dependientes de la dosis (100 mg: 2,3%, 300 mg: 3,4%, control (placebo): 1,5%) relacionadas con una reducción del volumen intravascular (por ejemplo, mareo postural, hipotensión ortostática o hipotensión general), más frecuentemente durante los tres primeros meses del tratamiento (ver «Reacciones adversas»). Los pacientes pueden ser más susceptibles de desarrollar reacciones adversas en conexión con un volumen intravascular reducido las cuales, entre otras, incluyen: pacientes que reciben diuréticos del asa, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), bloqueantes del receptor de la angiotensina (BRA), pacientes con una TFGe  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o una CrCl  $<60$  ml/min así como también pacientes de edad avanzada (por ejemplo,  $\geq 75$  años) (ver «Posología», y «Reacciones adversas»).

Debido a la depleción del volumen intravascular, se observaron leves descensos medios de la TFGe generalmente durante las primeras seis semanas del tratamiento con Invokana. En pacientes con propensión a una depleción mayor del volumen intravascular según lo descrito antes, se observaron a veces mayores reducciones de la TFGe ( $> 30\%$ ), que posteriormente mejoraron y rara vez obligaron a interrumpir el tratamiento con Invokana (ver «Reacciones adversas»).

Se debe indicar a los pacientes que informen si presentan síntomas de depleción del volumen intravascular. En raros casos, estas reacciones adversas produjeron la suspensión del tratamiento con Invokana, y con el tratamiento continuo de Invokana fueron generalmente tratadas al ajustar la terapia antihipertensiva (incluyendo diuréticos). Se recomienda que los pacientes con depleción del volumen corrijan esta alteración antes de comenzar el tratamiento con Invokana.

Para los pacientes que estén recibiendo Invokana, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan producir una depleción del volumen (como enfermedades gastrointestinales), se recomienda una cuidadosa monitorización del estado del volumen

Andrea Viñante, 17 de 33  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N.º 1444



incluyendo la función renal y los electrolitos séricos. Se puede considerar la interrupción temporal del tratamiento en pacientes que desarrollen depleción del volumen durante el tratamiento con Invokana hasta que se corrija la alteración. Si se interrumpe el tratamiento, se debe considerar una monitorización más frecuente de la glucosa.

En pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular conocida, en quienes una disminución adicional de la presión arterial puede presentar un aumento del riesgo, se debe considerar un ajuste de las medidas dietéticas concomitantes (por ejemplo, ingesta de sal) y/o terapia antihipertensiva antes de comenzar el tratamiento con Invokana.

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

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos y presenten un deterioro de la función renal. En pacientes de  $\geq 75$  años de edad, se notificó una mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen intravascular (por ejemplo, mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión general). Además, en estos pacientes se notificaron descensos más significativos de la TFGe (ver «Posología» y «Reacciones adversas»).

#### ***Hipercalemia***

Los pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben medicamentos que afectan la excreción de potasio, como por ejemplo diuréticos ahorradores de potasio, o medicamentos que impactan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, son más susceptibles de desarrollar hipercalemia mientras son tratados con Invokana.

#### ***Intolerancia a la lactosa***

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, con insuficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar Invokana.

#### ***Hipoglucemia en terapia concomitante con otros agentes antihiper glucémicos***

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, pueden causar hipoglucemia. Si Invokana se utiliza como un tratamiento complementario con insulina o un secretagogo de la insulina (por ejemplo, sulfonilurea), la incidencia de hipoglucemia es más elevada que con el tratamiento con placebo más insulina o secretagogo de la insulina.

En consecuencia, se debe considerar una reducción de la dosis de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia (ver «Posología» y «Reacciones adversas»).

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

En estudios clínicos de 26 semanas se informaron infecciones vulvovaginales micóticas (incluida vulvovaginitis y candidiasis vulvovaginal) en el 10,4% de las mujeres tratadas con Invokana 100 mg y en el 11,4% de las mujeres tratadas con Invokana 300 mg, en comparación con el 3,2% de las mujeres que recibieron placebo. Las pacientes con candidiasis vulvovaginal en sus historias clínicas tuvieron un mayor riesgo de desarrollar esa infección. El 2,3% de las pacientes que recibieron Invokana presentaron más de una infección. La mayoría de los casos referidos de candidiasis vulvovaginal ocurrieron durante los primeros cuatro meses de tratamiento con Invokana. En total, el 0,7% de las

Pag. 18 de 33  
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11474



pacientes suspendieron el tratamiento con Invokana debido a candidiasis vulvovaginal (ver «Reacciones adversas»). El diagnóstico de candidiasis vulvovaginal solía basarse únicamente en los síntomas. En los estudios clínicos, las pacientes respondieron a terapias tópicas o antimicóticas orales, que fueron indicadas por personal médico o usadas de forma independiente, mientras continuaron con el tratamiento con Invokana.

En estudios clínicos de 26 semanas se informaron balanitis o balanopostitis candidiásica en el 4,2% de los hombres tratados con Invokana 100 mg y en el 3,7% de los hombres tratados con Invokana 300 mg, en comparación con el 0,6% de los hombres que recibieron placebo. La balanitis o balanopostitis ocurrió con mayor frecuencia en hombres no circuncidados que en aquellos circuncidados y la incidencia también fue más frecuente en hombres con una historia clínica de balanitis o balanopostitis. De los pacientes varones que desarrollaron balanitis o balanopostitis mientras recibieron Invokana, el 22% tuvo una recurrencia. En total, el 0,5% de todos los pacientes varones suspendieron el tratamiento con Invokana por este motivo (ver «Reacciones adversas»). En los estudios clínicos, la mayoría de las infecciones se trataron con agentes antimicóticos tópicos, que fueron indicados por personal médico o usados de forma independiente, mientras se continuó con el tratamiento con Invokana. Rara vez se informó fimosis y en algunos casos se realizó una circuncisión.

En los pacientes varones y mujeres con infecciones micóticas genitales recurrentes se debe considerar si es adecuado continuar el tratamiento con Invokana en base a un análisis del riesgo/beneficio individual.

#### **Reacciones de hipersensibilidad**

Se observaron reacciones de hipersensibilidad parcialmente clasificadas como graves (por ejemplo, urticaria generalizada) durante el tratamiento con Invokana. Estas reacciones generalmente ocurrieron dentro de algunas horas o días de haber comenzado el tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con Invokana si ocurren dichas reacciones (ver «Contraindicaciones»).

## **INTERACCIONES:**

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

En hepatocitos humanos cultivados, canagliflozina no indujo la expresión de la enzima CYP450 (3A4, 2C9, 2C19, 2B6 y 1A2). En estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos, canagliflozina no inhibió las isoenzimas CYP450, 1A2, 2A6, 2C19, 2D6 ó 2E1 y sólo inhibió débilmente las enzimas CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4. Los estudios *in vitro* indican que canagliflozina es un sustrato de las enzimas metabolizadoras del fármaco, UGT1A9 y UGT2B4, así como los transportadores de fármacos P-glicoproteína (P-gp) y MRP2. Canagliflozina es un débil inhibidor de la P-gp.

Canagliflozina está sujeta a un metabolismo oxidativo mínimo véase «Propiedades Farmacocinéticas»). Por lo tanto, es improbable que se produzcan efectos clínicamente relevantes de otros medicamentos sobre la farmacocinética de canagliflozina mediante el sistema citocromo P450.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Aprobada  
Mat. Nac. N° 11414 Pag. 19 de 33

## Evaluación de interacciones in vivo

### Efectos de otros medicamentos sobre canagliflozina

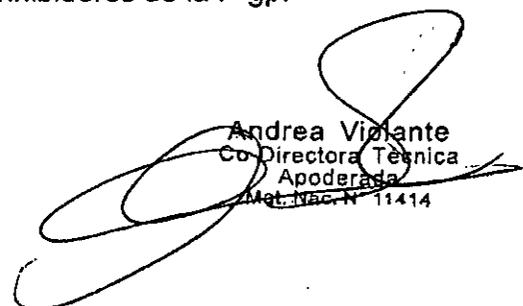
#### Medicamentos inductores de las enzimas UDP glucuronosil transferasa (UGT, por sus siglas en inglés) y sistemas de transporte de fármacos

La administración concomitante de rifampicina, un inductor no selectivo de muchas enzimas UGT y transportadores de fármacos, incluidos UGT1A9, UGT2B4, P-gp y MRP2, reduce la exposición a canagliflozina. Esta exposición reducida a canagliflozina puede reducir su eficacia. En caso de que deban administrarse simultáneamente un inductor de estas UGT y los sistemas de transporte de fármacos (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) e Invokana, debe controlarse el HbA1c de pacientes tratados con Invokana 100 mg una vez al día y debe considerarse aumentar la dosis a 300 mg una vez al día. En pacientes con una TFGe de  $45 \text{ ml/min/1.73 m}^2 < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  o una CrCl de  $45 \text{ ml/min}$  a  $< 60 \text{ ml/min}$  tratados con un inductor de la enzima UGT, deben considerarse otros tratamientos antihiper glucémicos.

#### Medicamentos que inhiben enzimas UGT y sistemas de transporte de fármacos

**Probenecid:** La administración concomitante de canagliflozina con probenecid, un inhibidor no selectivo de muchas enzimas UGT y transportadores de fármacos, incluidos UGT1A9 y MRP2, no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de canagliflozina. Puesto que canagliflozina es glucoronizada mediante dos enzimas UGT diferentes y la glucoronización es un sistema con alta capacidad y baja afinidad, es improbable que ocurran interacciones clínicamente relevantes de otros fármacos con la farmacocinética de canagliflozina mediante glucoronización. El efecto de probenecid sobre la exposición de los metabolitos de canagliflozina fue más fuerte que el efecto sobre canagliflozina misma, pero aun así, leve. En el metabolito M7, la  $C_{\text{máx,ss}}$  aumentó en un 29% y el  $\text{AUC}_{\tau \text{ ss}}$  en un 30%. En el metabolito M5, la  $C_{\text{máx,ss}}$  aumentó en un 29% y el  $\text{AUC}_{\tau \text{ ss}}$  en un 46%. Este efecto de probenecid sobre los metabolitos de canagliflozina es coherente con una interacción de probenecid con la eliminación de metabolitos dependiente del transportador.

**Ciclosporina:** Tras la administración concomitante de canagliflozina con ciclosporina, un inhibidor de P-gp, CYP3A y muchos transportadores de fármacos (incluido MRP2), no se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes. Se produjo un enrojecimiento leve y transitorio cuando se administraron simultáneamente ciclosporina y canagliflozina. No se recomienda un ajuste de la dosis de Invokana. No se esperan interacciones medicamentosas significativas con otros inhibidores de la P-gp.



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

Tabla 3: Efectos de medicamentos administrados concomitantemente sobre disponibilidad sistémica de canagliflozina

Medicamento administrado concomitantemente	Dosis del medicamento administrado concomitantemente <sup>1</sup>	Dosis de canagliflozina <sup>1</sup>	Cocientes de las medias geométricas (cociente con/sin medicamento administrado concomitantemente) Sin efecto=1.0	
			AUC <sup>2</sup> (IC del 90%)	C <sub>máx</sub> (IC del 90%)
<i>Posible ajuste de dosis requerido (ver información previa en el texto):</i>				
Rifampicina	600 mg una vez al día durante 8 días	300 mg	0,49 (0,44; 0,54)	0,72 (0,61; 0,84)
<i>No se requieren ajustes de la dosis de Invokana para:</i>				
Ciclosporina	400 mg	300 mg una vez al día durante 8 días	1,23 (1,19; 1,27)	1,01 (0,91; 1,11)
Etinilestradiol y levonorgestrel	0.03 mg de etinilestradiol y 0.15 mg de levonorgestrel	200 mg una vez al día durante 6 días	0,91 (0,88; 0,94)	0,92 (0,84; 0,99)
Hidroclorotiazida	25 mg una vez al día durante 35 días	300 mg una vez al día durante 7 días	1,12 (1,08; 1,17)	1,15 (1,06; 1,25)
Metformina	2000 mg	300 mg una vez al día durante 8 días	1,10 (1,05; 1,15)	1,05 (0,96; 1,16)
Probenecid	500 mg dos veces al día durante 3 días	300 mg una vez al día durante 17 días	1,21 (1,16; 1,25)	1,13 (1,00; 1,28)

<sup>1</sup> Dosis única, a menos que se describa lo contrario.

<sup>2</sup> AUC<sub>inf</sub> para medicamentos administrados en dosis únicas y AUC<sub>24h</sub> para medicamentos administrados en varias dosis.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Mac. N° 11472

3885



### Efectos de canagliflozina sobre otros medicamentos

En los estudios clínicos descritos a continuación, la canagliflozina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de metformina, anticonceptivos orales [etinilestradiol (EE) y levonorgestrel], glibenclamida, simvastatina, paracetamol o warfarina, que *in vivo* evidencia la baja tendencia de provocar interacciones medicamentosas con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8 o del transportador de cationes orgánicos (TCO).

**Digoxina:** La canagliflozina tuvo un efecto leve sobre el nivel plasmático de digoxina. Se debe monitorear adecuadamente a los pacientes que reciben digoxina.

**Tabla 4: Efecto de la canagliflozina sobre la disponibilidad sistémica de medicamentos administrados concomitantemente**

Medicamento administrado concomitantemente	Dosis del medicamento administrado concomitantemente <sup>1</sup>	Dosis de canagliflozina <sup>1</sup>	Cociente de la media geométrica (cociente con/sin medicamento administrado concomitantemente) Sin efecto = 1,0		
				AUC <sup>2</sup> (IC del 90%)	C <sub>max</sub> (IC del 90%)
<i>Ver información en el texto sobre la relevancia clínica:</i>					
Digoxina	0,5 mg una vez al día el primer día seguido por 0,25 mg una vez al día durante 6 días	300 mg una vez al día durante 7 días	Digoxina	1,20 (1,12; 1,28)	1,36 (1,21; 1,53)
No se requieren ajustes de la dosis del medicamento administrado concomitantemente para:					
Etinilestradiol y levonorgestrel	0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel	200 mg una vez al día durante 6 días	Etinilestradiol	1,07 (0,99; 1,15)	1,22 (1,10; 1,35)
			Levonorgestrel	1,06 (1,00; 1,13)	1,22 (1,11; 1,35)
Glibenclamida	1,25 mg	200 mg una vez al día durante 6 días	Glibenclamida	1,02 (0,98; 1,07)	0,93 (0,85; 1,01)
			3-cis-hidroxi-glibenclamida	1,01 (0,96; 1,07)	0,99 (0,91; 1,08)
			4-trans-hidroxi-	1,03	0,96

Andrea Vicari 22 de 33  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

3885

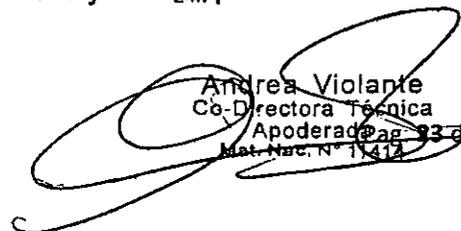


Medicamento administrado concomitantemente	Dosis del medicamento administrado concomitantemente <sup>1</sup>	Dosis de canagliflozina <sup>1</sup>	Cociente de la media geométrica (cociente con/sin medicamento administrado concomitantemente) Sin efecto = 1,0		
				AUC <sup>2</sup> (IC del 90%)	C <sub>max</sub> (IC del 90%)
			glibenclamida	(0,97; 1,09)	(0,88; 1,04)
Hidroclorotiazida	25 mg una vez al día durante 35 días	300 mg una vez al día durante 7 días	Hidroclorotiazida	0,99 (0,95; 1,04)	0,94 (0,87; 1,01)
Metformina	2000 mg	300 mg una vez al día durante 8 días	Metformina	1,20 (1,08; 1,34)	1,06 (0,93; 1,20)
Paracetamol	1000 mg	300 mg dos veces al día durante 25 días	Paracetamol	1,06 <sup>3</sup> (0,98; 1,14)	1,00 (0,92; 1,09)
Simvastatina	40 mg	300 mg una vez al día durante 7 días	Simvastatina	1,12 (0,94; 1,33)	1,09 (0,91; 1,31)
			Ácido de simvastatina	1,18 (1,03; 1,35)	1,26 (1,10; 1,45)
Warfarina	30 mg	300 mg una vez al día durante 12 días	(R)-warfarina	1,01 (0,96; 1,06)	1,03 (0,94; 1,13)
			(S)-warfarina	1,06 (1,00; 1,12)	1,01 (0,90; 1,13)
			INR	1,00 (0,98; 1,03)	1,05 (0,99; 1,12)

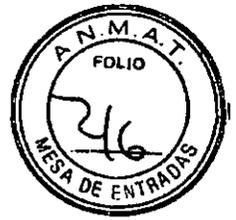
<sup>1</sup> Dosis única, a menos que se describa lo contrario.

<sup>2</sup> AUC<sub>inf</sub> para medicamentos administrados en dosis únicas y AUC<sub>24h</sub> para medicamentos administrados en varias dosis.

<sup>3</sup> AUC<sub>0-12h</sub>

  
 Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada pág. 93 de 93  
 Mat. Nac. N° 11412

3885



## ***Embarazo/lactancia***

### **Embarazo**

No se dispone de estudios adecuados ni bien controlados sobre el uso en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican ningún efecto adverso directo o indirecto en relación con la toxicidad reproductiva (véase «Datos preclínicos»). El uso de Invokana debe evitarse durante el embarazo.

### **Lactancia**

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles obtenidos de estudios en animales mostraron que canagliflozina se excreta en la leche. No se puede descartar el riesgo que esto implica para el lactante y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Invokana en mujeres en período de lactancia.

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

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. Sin embargo, debe alertarse a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia, si Invokana se utiliza como un tratamiento complementario con insulina o un secretagogo de la insulina. Asimismo, se les debe advertir sobre el mayor riesgo de reacciones adversas relacionadas con una reducción del volumen intravascular; por ejemplo, mareo postural (véase «Posología», «Advertencias y precauciones especiales de uso» y «Reacciones adversas»).

## **REACCIONES ADVERSAS**

### ***Resumen del perfil de seguridad***

La seguridad de Invokana se investigó en 10.285 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en nueve estudios clínicos de fase 3 doble ciego controlados en los que participaron 3.092 pacientes tratados con Invokana 100 mg y 3.462 pacientes tratados con Invokana 300 mg.

La evaluación principal de la seguridad y la tolerancia se basa en el análisis conjunto (n=2.313) de los datos agrupados obtenidos de cuatro estudios clínicos controlados con placebo de 26 semanas de duración. Las reacciones adversas informadas con más frecuencia que ocurrieron durante el tratamiento fueron hipoglucemia en combinación con insulina o sulfonilureas, candidiasis vulvovaginal, infección del tracto urinario, y poliuria o polaquiuria. Las reacciones adversas que obligaron a interrumpir el tratamiento en  $\geq 0,5\%$  de todos los pacientes tratados con Invokana en estos estudios fueron candidiasis vulvovaginal (0,7% de todas las mujeres) y balanitis o balanopostitis (0,5% de todos los varones).

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Aprobada, Pág. 24 de 33  
Mat. N.º 1414



### **Lista de reacciones adversas**

A continuación se mencionan las reacciones adversas que tuvieron lugar en los cuatro estudios clínicos agrupados, de 26 semanas de duración y controlados con placebo (n=2.313). Las reacciones adversas enumeradas a continuación están ordenadas según la frecuencia y clasificación por sistema y órgano (SOC, *por sus siglas en inglés*). Las categorías de frecuencia se definieron en base a la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### *Frecuencia de reacciones adversas (MedDRA) en estudios controlados con placebo<sup>a</sup>*

##### *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

*Muy frecuente:* hipoglucemia en combinación con insulina o sulfonilurea

*Poco frecuente:* deshidratación\*

##### *Trastornos del sistema nervioso*

*Poco frecuentes:* mareo postural\*, síncope\*

##### *Trastornos vasculares*

*Poco frecuentes:* hipotensión\*, hipotensión ortostática\*

##### *Trastornos gastrointestinales*

*Frecuentes:* estreñimiento, sed<sup>b</sup>

##### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

*Poco frecuentes:* exantema<sup>c</sup>, urticaria

##### *Trastornos renales y urinarios*

*Frecuentes:* poliuria o polaquiuria<sup>d</sup>, infección de las vías urinarias<sup>e</sup>

##### *Trastornos del aparato reproductor y de la mama*

*Muy frecuentes:* candidiasis vulvovaginal<sup>\*\*f</sup>

*Frecuentes:* balanitis o balanopostitis<sup>\*\*g</sup>

\* Asociado a reducción del volumen intravascular; véase «Advertencias y precauciones especiales de uso».

\*\* Véase «Advertencias y precauciones especiales de uso».

<sup>a</sup>Los perfiles de datos de seguridad obtenidos en estudios principales independientes (incluidos estudios en pacientes con insuficiencia renal moderada, pacientes de edad avanzada y pacientes con un mayor riesgo cardiovascular) fueron en general compatibles con las reacciones adversas indicadas anteriormente.

<sup>b</sup>«Sed» incluye los términos sed, sequedad de boca y polidipsia.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mesa de Entradas N° 11414



<sup>c</sup> "Exantema" incluye los términos exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema prurítico, exantema pustular y exantema vesicular.

<sup>d</sup> "Poliuria o polaquiuria" incluye los términos poliuria, polaquiuria, urgencia en la micción, nocturia y aumento de la producción de orina.

<sup>e</sup> "Infección del tracto urinario" incluye los términos infección del tracto urinario, cistitis, infección renal y urosepsis. No se observó ninguna diferencia entre Invokana 100 mg, Invokana 300 mg y placebo en cuanto a infección renal o urosepsis.

<sup>f</sup> "Candidiasis vulvovaginal" incluye los términos candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal, vulvovaginitis, infección vaginal, vulvitis e infección fúngica genital.

<sup>g</sup> "Balanitis o balanopostitis" incluye los términos balanitis, balanopostitis, balanitis por Candida e infección fúngica genital.

### **Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

#### **Reacciones adversas relacionadas con reducción del volumen intravascular**

En el análisis conjunto de cuatro estudios controlados con placebo de 26 semanas de duración, la incidencia de todas las reacciones adversas relacionadas con reducción del volumen intravascular (p. ej., mareo postural, hipotensión ortostática, deshidratación y síncope) fue del 1,2% con Invokana 100 mg, del 1,3% con Invokana 300 mg y del 1,1% con placebo. En los dos estudios controlados con Invokana, las incidencias fueron similares a la observada en las sustancias de comparación.

En el estudio cardiovascular específico (realizado en pacientes generalmente de mayor edad y con una tasa más alta de complicaciones de la diabetes), las incidencias de reacciones adversas relacionadas con la reducción del volumen intravascular fueron del 2,8% con Invokana 100 mg, del 4,6% con Invokana 300 mg y del 1,9% con placebo.

Para evaluar los factores de riesgo asociados a estas reacciones adversas, se realizó un análisis conjunto más grande (N=9.439) de los pacientes de ocho estudios controlados de fase 3, incluidas las dos dosis de Invokana. En este análisis conjunto, los pacientes que estaban recibiendo diuréticos del asa, los pacientes con una TFGe inicial de 30 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y los pacientes ≥ 75 años de edad tuvieron generalmente incidencias más elevadas de esas reacciones adversas.

En los pacientes que estaban recibiendo diuréticos del asa, las incidencias fueron del 3,2% con Invokana 100 mg y del 8,8% con Invokana 300 mg, en comparación con un 4,7% en el grupo control. En los pacientes con una TFGe basal de 30 < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, las incidencias fueron del 4,7% con Invokana 100 mg y del 8,1% con Invokana 300 mg, en comparación con el 2,5% en el grupo control. En pacientes ≥ 75 años de edad, las incidencias fueron del 4,9% con Invokana 100 mg y del 8,7% con Invokana 300 mg en comparación con el 2,6% en el grupo de control (véase «Posología», «Advertencias y precauciones especiales de uso»).

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apodada  
Mat. Rec. N° 11414



### Hipoglucemia

Cuando se Invokana utilizó como monoterapia o tratamiento añadido a metformina, la frecuencia de hipoglucemia fue baja (aproximadamente del 4%) en los distintos grupos de tratamiento, frente al grupo placebo (aproximadamente del 2%). Cuando se administró Invokana con insulina, se observó hipoglucemia en el 49,3%, 48,2%, y 36,8% de los pacientes tratados con Invokana 100 mg, Invokana 300 mg, y placebo, respectivamente. Se produjo hipoglucemia grave en el 1,8%, 2,7%, y 2,5% de los pacientes tratados con Invokana 100 mg, Invokana 300 mg, y placebo, respectivamente (véase «Posología» y «Interacciones»).

### Infecciones micóticas genitales

Se notificó una infección micótica vulvovaginal (por ejemplo, vulvovaginitis y candidiasis vulvovaginal) en el 10,4% y el 11,4% de las pacientes tratadas con Invokana 100 mg y Invokana 300 mg, respectivamente, en comparación con el 3,2% en las pacientes tratadas con placebo. La mayoría de los casos informados de candidiasis vulvovaginal ocurrieron durante los primeros cuatro meses de tratamiento con canagliflozina. Entre las pacientes que recibieron Invokana, el 2,3% informó más de una infección. En total, el 0,7% de las pacientes interrumpieron el tratamiento con Invokana debido a candidiasis vulvovaginal (véase «Advertencias y precauciones especiales de uso»),

Se notificó balanitis o balanopostitis candidiásica en el 4,2% y el 3,7% de los pacientes varones tratados con Invokana 100 mg y Invokana 300 mg, respectivamente, en comparación con el 0,6% en los tratados con placebo. Entre los varones que recibieron Invokana, el 0,9% presentaron más de una infección. En total, el 0,5% de los varones interrumpieron el tratamiento con Invokana debido a balanitis o balanopostitis candidiásica. Rara vez se informó fimosis y en algunos casos se realizó una circuncisión (véase «Advertencias y precauciones especiales de uso»).

### Infecciones de las vías urinarias

Las infecciones de las vías urinarias ocurrieron más frecuentemente con Invokana 100 mg y 300 mg que con placebo (5,4% o 4,0%, en comparación con 3,6% respectivamente). La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas, sin que aumentara la frecuencia de reacciones adversas graves. Los pacientes respondieron al tratamiento habitual y continuaron el tratamiento con canagliflozina, que sólo se suspendió raramente. La incidencia de infecciones recurrentes no aumentó con canagliflozina.

### Fracturas

En los ocho estudios clínicos con exposición más prolongada a Invokana (en promedio 68 semanas), la frecuencia de fracturas fue de 14,2 por 1000 años de exposición - paciente con el tratamiento comparativo, 18,7 con Invokana 100 mg y 17,6 con Invokana 300 mg. Las fracturas de las extremidades superiores ocurrieron con mayor frecuencia con Invokana que con preparaciones de comparación.

### Fotosensibilidad

Ocurrieron reacciones adversas relacionadas con fotosensibilidad (incluyendo reacciones de fotosensibilidad, erupción polimorfa luminica y quemadura solar) en tasas de 0,1% y

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada del 27 de 33  
Mat. Nac. N° 11114

3885



0,2% de los pacientes tratados con las preparaciones de comparación, Invokana 100 mg e Invokana 300 mg, respectivamente.

### Insuficiencia renal

Invokana está asociado con un aumento dependiente de la dosis en la creatinina sérica y una disminución concomitante en la TFG estimada (Tabla 5). En pacientes con insuficiencia renal moderada al comienzo del estudio (Inicio), los cambios promedios eran más pronunciados.

*Tabla 5: Cambios en la creatinina sérica y el valor TFGe en relación con Invokana en un total de cuatro estudios controlados con placebo y un estudio con pacientes con insuficiencia renal moderada*

			Placebo N=646	Invokana 100 mg N=833	Invokana 300 mg N=834
Agrupamiento de cuatro estudios controlados con placebo	Inicio	Creatinina (µmol/L)	74,5	72,9	72,6
		eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	87,0	88,3	88,8
	Cambio en la semana 6	Creatinina (µmol/l)	1,05	2,93	4,08
		TFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	-1,6	-3,8	-5,0
	Cambio al final del tratamiento*	Creatinina (µmol/L)	0,91	1,96	2,99
		TFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	-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	Inicio	Creatinina (µmol/l)	142,0	143,5	144,2
		TFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	40,1	39,7	38,5
	Cambio en la	Creatinina (µmol/l)	2,91	16,21	25,10

Andrea Violante de 33  
Co-Directora Técnica  
Aprobada  
M.M. Nac. N° 11414



			Placebo N=90	Invokana 100 mg N=90	Invokana 300 mg N=89
	semana 3	TFGe(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	-0,7	-4,6	-6,2
	Cambio al final del tratamiento*	Creatinina (µmol/l)	6,04	14,04	16,22
		TFGe(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	-1,5	-3,6	-4,0

\* Semana 26 de análisis mITT de la última observación llevada hacia adelante (LOCF) colectiva.

En los cuatro estudios agrupados controlados con placebo de pacientes con función renal normal o levemente deteriorada al inicio del estudio, el porcentaje de pacientes con por lo menos un evento adverso con un aumento significativo en la función renal (definido como una TFGe menor de 80 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y 30% menor que el valor inicial) fue del 2,1% en el grupo placebo, 2,0% con Invokana 100 mg y 4,1% con Invokana 300 mg. Al final del tratamiento, el 0,5% de los pacientes del grupo placebo, el 0,7% de los que recibieron Invokana 100 mg y el 1,4% de los que recibieron Invokana 300 mg tuvieron una función renal significativamente reducida.

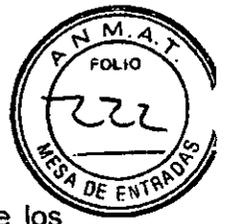
En un estudio de pacientes con insuficiencia renal moderada y una TFGe inicial de 30 a <50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (eGFR inicial media de 39 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (véase «Propiedades Farmacodinámicas, poblaciones especiales»), el porcentaje de pacientes con por lo menos un evento con una disminución significativa en la función renal (definida como una TFGe 30% menor que el valor inicial) fue del 6,9% en el grupo tratado con placebo, del 18% con Invokana 100 mg y del 22,5% con Invokana 300 mg. Al final del tratamiento, el 4,6% de los pacientes del grupo placebo y el 3,4% de los que recibieron Invokana 100 mg o 300 mg, respectivamente, tuvieron una función renal significativamente reducida.

En un estudio agrupado de pacientes con insuficiencia renal moderada (N=1085) con un TFGe inicial de 30 a <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (media de TFGe inicial de 48 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la incidencia global de estos eventos fue menor que en el estudio especializado. No obstante, se detectó un aumento dependiente de la dosis en los episodios que ocurrieron con una disminución significativa de la función renal en comparación con el placebo.

El uso de Invokana se asoció con un aumento en la incidencia de eventos adversos renales (por ejemplo, aumento del valor de creatinina sérica, disminución en la tasa de filtración glomerular, insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda) en pacientes con insuficiencia renal moderada.

En el análisis de los datos agrupados de pacientes con insuficiencia renal moderada, la incidencia de eventos adversos renales fue del 3,7% en el grupo de placebo, del 8,9% con Invokana 100 mg y del 9,3% con Invokana 300 mg. Se produjo la suspensión del tratamiento debido a eventos adversos renales en el 1,0% de los pacientes del grupo de placebo, en el 1,2% de los tratados con Invokana 100 mg y en el 1,6% de los tratados con Invokana 300 mg (véase «Advertencias y precauciones especiales de uso»).

Reg. 29 de 33  
 Andrea Vigilante  
 Cg. Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11414



### Pruebas de laboratorio

Los resultados de laboratorio mencionados a continuación provienen del análisis de los datos agrupados obtenidos de estudios clínicos controlados con placebo de 26 semanas de duración (siempre que no se indique lo contrario).

#### Aumento en los valores de potasio sérico

Se observaron episodios de aumentos en los niveles de potasio sérico (>5,4 mmol/l y 15% por encima del valor inicial) se observaron en el 4,4% de los pacientes tratados con Invokana 100 mg, en el 7,0% de los pacientes tratados con Invokana 300 mg y en el 4,8% de los pacientes tratados con placebo. El aumento en los valores fue generalmente leve, temporario y no requirió ningún tratamiento específico.

#### Efectos sobre los lípidos

Los cambios medios (cambios en porcentaje) frente a los valores iniciales para colesterol lipoproteína de baja densidad (LDL-C, *por sus siglas en inglés*) en comparación con placebo fueron +0,11 mmol/L (4,5%) con Invokana 100 mg y +0,21 mmol/l (8,0%) con Invokana 300 mg. Con respecto al colesterol total, se observaron aumentos poco significativos relativos al placebo: 4.3% y 6.1% con Invokana 100 mg y 300 mg, respectivamente. Teniendo en cuenta el aumento en el colesterol lipoproteína de alta densidad (HDL-C, *por sus siglas en inglés*) relativo a placebo del 5,4% y del 6,3% con Invokana 100 mg y 300 mg respectivamente, la proporción de LDL-C/HDL-C con ambas dosis de Invokana cambiaron sólo levemente en comparación con placebo. Las concentraciones de recuentos de partículas de colesterol no-HDL, apolipoproteína B y LDL-C (medidas en dos estudios) aumentaron en menor medida que las concentraciones de LDL-C (por ejemplo: colesterol no-HDL: +1).

#### Aumento en los valores de hemoglobina

Al tomar Invokana 100 mg y 300 mg se observaron aumentos leves en las concentraciones de hemoglobina (+3,5% o +4,7 g/dl y +3,8% o 1,5 g/dl) en comparación con los valores iniciales; los valores disminuyeron levemente con placebo (-1,1% o -0,18 g/dl). En la misma medida, se observaron aumentos mínimos de los cambios promedio en el porcentaje frente al inicio del estudio para el número de eritrocitos y hematocrito.

#### Elevación del potasio sérico

En un estudio de pacientes con insuficiencia renal moderada (véase «Propiedades/efectos, poblaciones específicas»), se detectaron elevaciones dependientes de la dosis y temporales en los valores de potasio séricos luego de iniciar el tratamiento (es decir, dentro de las 3 semanas). En este estudio, el 16,1% de los pacientes del grupo de placebo, el 12,4% de los pacientes tratados con Invokana 100 mg y el 27,0% de los pacientes tratados con Invokana 300 mg presentaron elevaciones en los valores de potasio sérico por encima de 5,4 mEq/l y 15% mayor que el valor inicial. En el 1,1% de los pacientes del grupo de placebo y el 2,2% de los pacientes tratados con Invokana 100 mg y 300 mg, respectivamente, el aumento en los valores fue más pronunciado (es decir, por lo menos 6,5 mEq/l). En pacientes con insuficiencia renal moderada, el potasio sérico aumentó con mayor frecuencia, si es valor de potasio inicial ya había aumentado y si se utilizaban fármacos que reducían la excreción de potasio, por ejemplo: diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *por sus siglas en*

Andrea Violante Pag. 30 de 33  
Co-Directora, Léemica  
Apostrada  
Mat. Nac. N° 11414



inglés) y bloqueadores del receptor de la angiotensina (véase «Advertencias precauciones especiales de uso»).

#### Elevación del magnesio sérico

Poco (dentro de 6 semanas) después de iniciar el tratamiento con Invokana, se detectaron aumentos dependientes de la dosis en el magnesio sérico que persistieron durante el tratamiento. En el conjunto de cuatro estudios controlados con placebo, el cambio promedio en el nivel de magnesio sérico fue +8,1% con Invokana 100 mg y +9,3% con Invokana 300 mg en comparación con -0,6% en el grupo tratado con placebo. En un estudio de pacientes con insuficiencia renal moderada, (véase «Propiedades/efectos, poblaciones específicas») las concentraciones de magnesio sérico en el grupo de placebo aumentaron en un 0,2%, con Invokana 100 mg en un 9,2% y con 300 mg en un 14,8%.

#### Elevación de fosfato sérico

La administración de Invokana produjo aumentos dependientes de la dosis en los niveles de fosfato sérico. En el agrupamiento de datos de cuatro estudios controlados con placebo, el aumento promedio de los niveles de fosfato sérico fue del 3,6% con Invokana 100 mg y del 5,1% con Invokana 300 mg en comparación con el 1,5% en el grupo de placebo. En un estudio de pacientes con insuficiencia renal moderada (véase «Propiedades/efectos, poblaciones específicas»), las concentraciones de fosfato sérico en el grupo de placebo aumentaron en un 1,2%, con Invokana 100 mg en un 5,0% y con Invokana 300 mg en un 9,3%.

#### **Reacciones adversas en poblaciones específicas**

##### Pacientes de edad avanzada

El perfil de seguridad en pacientes de edad avanzada fue básicamente similar al de los pacientes más jóvenes. No obstante, los pacientes  $\geq 75$  años de edad tuvieron una incidencia mayor de reacciones adversas relacionadas con una reducción en el volumen intravascular con incidencias del 4,9%, el 8,7% y el 2,6% con Invokana 100 mg, Invokana 300 mg y placebo, respectivamente. Se notificaron reducciones de la TFGe del 3,6% con Invokana 100 mg, del 5,2 con Invokana 300 mg y del 3,0% con placebo (véase «Posología» y «Advertencias y precauciones especiales de uso»).

##### Pacientes con insuficiencia renal (TFGe $< 60$ ml/min/1.73 m<sup>2</sup> o CrCl $< 60$ ml/min)

Los pacientes con una TFGe basal  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o una CrCl  $< 60$  ml/min presentaron una mayor incidencia de reacciones adversas asociadas con una reducción en el volumen intravascular (por ejemplo, mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión) con incidencias del 4,7%, 8,1%, y 1,5% con Invokana 100 mg, Invokana 300 mg, y placebo, respectivamente (véase «Posología» y «Advertencias y precauciones especiales de uso»).

La incidencia global de elevación del potasio sérico fue mayor en los pacientes con insuficiencia renal moderada con incidencias del 7,5%, 12,3% y 8,1% con Invokana 100 mg, Invokana 300 mg y placebo, respectivamente. En general, las elevaciones fueron transitorias y no requirieron ningún tratamiento específico.

Ambas dosis de Invokana produjeron elevaciones de la creatinina sérica del 10-11% y del nitrógeno ureico de aproximadamente el 12%. El porcentaje de pacientes con mayores reducciones de la TFGe ( $> 30\%$ ) en cualquier momento del tratamiento fue del 9,3% con

Pag. 31 de 33  
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Méd. Nac. N° 11414

3885



Invokana 100 mg, y del 12,2% con Invokana 300 mg, en comparación con el 4,9% con placebo. Al final del estudio, el 3,0% de los pacientes tratados con Invokana 100 mg, el 4,0% de los tratados con Invokana 300 mg presentaron ese tipo de reducciones, en comparación con el 3,3% de los tratados con placebo (véase «Advertencias y precauciones especiales de uso»).

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

### ***Síntomas y signos clínicos***

No se informaron casos de sobredosis durante el programa de desarrollo clínico de Invokana. Dosis únicas de hasta 1.600 mg de Invokana administradas a sujetos sanos y de Invokana 300 mg administradas dos veces al día durante 12 semanas a pacientes con diabetes tipo 2 fueron generalmente bien toleradas.

### ***Tratamiento***

En caso de sobredosis, deben adoptarse las medidas de soporte habituales como, por ejemplo, remoción de las sustancias no absorbidas del tubo digestivo, vigilancia clínica y tratamiento de soporte, según la enfermedad que padezca el paciente. La eliminación de Invokana del cuerpo durante una sesión de hemodiálisis de cuatro horas de duración fue insignificante. No se espera que la canagliflozina se elimine mediante 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

## **PRESENTACIÓN**

Invokana, comprimidos recubiertos de 100 mg: 10, 30, 90, 100 comprimidos recubiertos.

Invokana, comprimidos recubiertos de 300 mg: 10, 30, 90, 100 comprimidos recubiertos.

## **ALMACENAMIENTO**

Almacenar en el envase original a no más de 30 °C.

## **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Georgina Rodríguez, Farmacéutica y Bioquímica

  
Andrea Violante, Pag. 32 de 33  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

3885



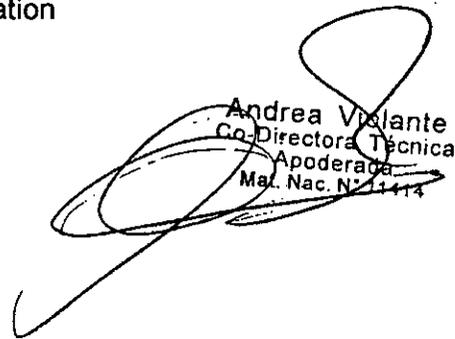
Elaborado por Janssen Ortho LLC,  
State Road 933 KM 0.1,  
00778 Mamey Ward, Gurabo,  
Puerto Rico

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

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,  
Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires  
ARGENTINA

Con licencia de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation  
® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

  
Andrea Vigilante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11114

3885



**Prospecto: Información para el Paciente**

**INVOKANA100 y 300 mg**

**Canagliflozina**

**Comprimidos recubiertos**

Industria Estadounidense

Venta Bajo Receta

**¿Qué es Invokana y cuándo se utiliza?**

Invokana contiene como ingrediente activo canagliflozina, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados "antihiperoglucemiantes orales". Los antihiperoglucemiantes orales son medicamentos que se utilizan para disminuir la glucemia (nivel de glucosa en la sangre) en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Su médico le ha prescrito Invokana porque la dieta o la actividad física no son suficientes por sí solos para reducir suficientemente su nivel de glucosa en la sangre. Invokana se puede tomar sólo, o en combinación con otros medicamentos que reducen el azúcar en la sangre, junto con una dieta y ejercicio adecuados.

Este medicamento aumenta la excreción de glucosa en la orina, lo que resulta en una disminución de azúcar en la sangre

Invokana deben utilizarse bajo prescripción médica.

**¿Qué más debe tenerse en cuenta?**

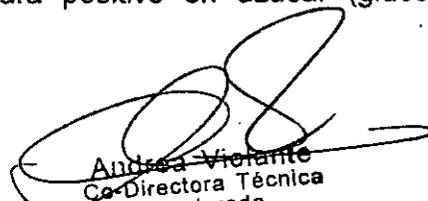
**¿Qué es la diabetes mellitus tipo 2?**

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad en la cual el cuerpo no produce suficiente insulina, y la insulina producida no funciona bien. También es posible que el cuerpo produzca demasiado azúcar. En estos casos, el azúcar (glucosa) se acumula en la sangre, aumentando el riesgo de problemas de salud graves, como enfermedades cardíacas, enfermedades del riñón, ceguera y la necesidad de amputación.

Es importante que continúe siguiendo las recomendaciones sobre dieta y actividad física que haya recibido de su médico.

**Glucosa en orina**

Debido a cómo actúa canagliflozina, su orina dará positivo en azúcar (glucosa) mientras esté tomando este medicamento.

  
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

3885



### ¿Cuándo no se debe tomar Invokana?

No tome Invokana si usted es alérgico a canagliflozina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver "¿Qué contiene Invokana?")

### ¿Cuáles son las precauciones a la hora de tomar Invokana?

Informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Invokana, en caso de que:

- sufre de diabetes mellitus tipo 1 (su cuerpo no produce su propia insulina).
- usted tiene cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes con niveles altos de azúcar en sangre, pérdida rápida de peso, náuseas o vómitos).
- está tomando otros medicamentos para la diabetes.
- tiene problemas renales o está con diálisis.
- tiene una enfermedad grave del hígado.
- tiene actualmente o ha tenido una enfermedad cardíaca grave o ha sufrido un accidente cerebrovascular.
- toma medicamentos para disminuir su presión arterial y si tiene o ha tenido presión arterial baja (hipotensión).
- usted sufre de convulsiones.
- toma medicamentos para la infección por VIH o la tuberculosis.

Invokana contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha informado que tiene intolerancia a algunos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Pueden ocurrir mareos o aturdimiento después de la administración de Invokana, por lo que su capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas puede verse afectada.

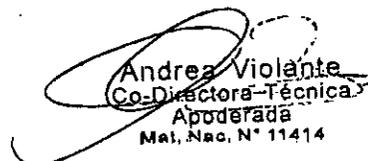
La toma de Invokana con otros medicamentos para la diabetes puede aumentar el riesgo de niveles bajos de azúcar en sangre (hipoglucemia). Los síntomas de la hipoglucemia incluyen visión borrosa, hormigueo en los labios, temblores, sudoración, palidez, cambios de humor, ansiedad o sensación de confusión. Esto puede afectar a su capacidad para conducir un coche o montar una bicicleta, así como utilizar herramientas o máquinas.

El uso de Invokana no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Informe a su médico o farmacéutico si usted tiene alguna otra enfermedad, alergias o si toma otros medicamentos (incluyendo aquellos adquiridos por su propia iniciativa).

### ¿Se puede administrar Invokana durante el embarazo o la lactancia?

Si usted está embarazada, si cree que puede estar embarazada o planea quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento. No se sabe si Invokana pasa a la leche materna, por lo que el medicamento no debe tomarse durante el período de lactancia. Consulte a su médico si usted planea amamantar.

  
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

3885



### **¿Cómo se utiliza Invokana?**

La dosis de Invokana es un comprimido al día.

Tome Invokana antes de la primera comida del día. El comprimido debe ser tragado entero con medio vaso de agua.

#### *Si toma una mayor cantidad de Invokana del que debiera*

Consulte a su médico inmediatamente si alguna vez toma más Invokana del que debiera.

#### *Si se olvida de tomar una dosis de Invokana*

Si se olvida de tomar una dosis de Invokana, tómela tan pronto se acuerde. Sin embargo, si ya es casi la hora para la siguiente dosis, omita la dosis olvidada. No tome una dosis doble (dos dosis en el mismo día), para recuperar la dosis olvidada.

#### *Si deja de tomar Invokana*

Su nivel de azúcar en la sangre puede aumentar, si deja de tomar Invokana. No deje de tomar Invokana sin consultarlo antes con su médico.

No se recomienda el uso de Invokana en niños y adolescentes menores de 18 años.

No cambie por sí mismo la dosis prescrita. Si usted piensa que el efecto del medicamento es demasiado débil o demasiado fuerte, hable con su médico o farmacéutico.

Si usted tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

### **¿Qué efectos adversos puede causar Invokana?**

Deje de tomar Invokana y póngase en contacto inmediatamente con un médico si usted experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos graves:

- desmayos, mareos o desvanecimiento al ponerse de pie
- boca muy seca o pegajosa, sed intensa.
- sensación de debilidad o cansancio muy intensa.
- cantidad de orina muy reducida o falta de producción de orina.
- latidos cardíacos rápidos.

Ellos pueden ser síntomas de pérdida excesiva de fluidos (deshidratación).

Informe a su médico lo antes posible si usted experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos:

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

3885



Muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- bajo nivel de azúcar en sangre (hipoglucemia) con la ingesta combinada de este medicamento con insulina o sulfonilurea (por ejemplo gliclazida, glimepirida).  
Los síntomas de un bajo nivel de azúcar en sangre son:
  - visión borrosa.
  - Hormigueo en los labios.
  - temblor, sudoración, palidez.
  - cambios de humor o sensación de ansiedad.

Pueden ser signos de hipoglucemia y se producen muy a menudo cuando Invokana se toma en combinación con insulina o sulfonilureas.

Su médico le dirá cómo tratar la hipoglucemia y qué hacer si usted nota cualquiera de los síntomas mencionados anteriormente

Otros efectos adversos que pueden ocurrir al tomar Invokana:

Efectos adversos muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- micosis vaginal

Efectos adversos frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- La infección por hongos del pene o el prepucio (erupciones en la piel o enrojecimiento).
- Las infecciones de las vías urinarias.
- cambios en la micción (incluyendo aumento de la frecuencia, aumento de la cantidad de orina, urgencia de orinar, necesidad de orinar por la noche).
- estreñimiento.
- sensación de sed.
- anomalías de niveles de lípidos en la sangre (colesterol) y el aumento de los glóbulos rojos (hematocrito) en la sangre.

Efectos adversos poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- erupción
- urticaria
- alteración de la función renal
- latidos cardíacos irregulares y parálisis muscular, lo que puede ser signos indicativos de un aumento del potasio en la sangre
- fracturas óseas

Si usted nota algún efecto adverso (aunque se trate de efectos adversos que no se describen aquí) debe consultar a su médico o farmacéutico.

**¿Qué más debo saber?**

Mantener fuera del alcance de los niños.

  
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nas. N° 11414

2885



Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha indicada como "VTO" (vencimiento) en el envase.

Almacenar a no más de 30 °C en el envase original.

No utilizar Invokana si el envase está dañado o si hay signos visibles de manipulación.

Para obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico.

### ¿Qué contiene Invokana?

Un comprimido recubierto de Invokana contiene:

- Como principio activo canagliflozina (en forma de hemihidrato de canagliflozina). Cada comprimido contiene 100 o 300 mg de canagliflozina.
- Los demás componentes son: celulosa microcristalina, lactosa anhidra, croscarmelosa sódica, hidroxipropil celulosa, estearato de magnesio, polivinil alcohol, Macrogol 3350, Talco, Dióxido de titanio (E171). El comprimido de 100 mg contiene también óxido de hierro amarillo (E172).

El comprimido recubierto de Invokana 100 mg es de color amarillo, y muestra la inscripción "CFZ" en una cara y "100" en la otra.

El comprimido recubierto de Invokana 300 mg es de color blanco, y muestra la inscripción "CFZ" en una cara y "300" en la otra.

### ¿Dónde se puede obtener Invokana? ¿Qué presentaciones están disponibles?

En la farmacia, con receta médica.

Los envases se presentan en cajas de: 10, 30, 90 y 100 comprimidos recubiertos.

*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

"Este producto está bajo el programa médico Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes"

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°

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

  
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. N.º. N° 11414

3885



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

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,  
Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, ARGENTINA  
Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica

Con licencia de Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

**Fecha de última revisión:**



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Neg. N° 11414



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### ANEXO III

#### CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-009963-14-4

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3885 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3. por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: INVOKANA

Nombre/s genérico/s: CANAGLIFLOZINA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: JANSSEN ORTHO LLC (ELABORACIÓN DEL GRANEL); JANSSEN CILAG SpA (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO); JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO ALTERNATIVO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: STATE ROAD 933 KM. 0.1, MAMEY GUARD, GURABO, PUERTO RICO -ESTADOS UNIDOS- (ELABORACIÓN DEL GRANEL); VIA C. JANSSEN, BORGO SAN MICHELE, ITALIA (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO); RUTA 8, KM 63,5; FATIMA, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO ALTERNATIVO).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA 8, KM 63,5; FATIMA,



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: INVOKANA.

Clasificación ATC: A10BX11.

Indicación/es autorizada/s: DIABETES MELLITUS TIPO 2. DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ADULTOS CUANDO LA DIETA Y EL AUMENTO DE LA ACTIVIDAD FISICA NO LOGRAN UN CONTROL GLUCEMICO ADECUADO. COMO MONOTERAPIA EN PACIENTES QUE NO PUEDEN SER TRATADOS CON METFORMINA, EN COMBINACION CON METFORMINA CON UNA SULFONILUREA (CON O SIN METFORMINA) O CON INSULINA (CON O SIN METFORMINA), SI ESTOS TRATAMIENTOS NO PUEDEN LOGRAR UN CONTROL GLUCEMICO ADECUADO.

Concentración/es: 100 mg DE CANAGLIFLOZINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: CANAGLIFLOZINA 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.48 mg, CROSCARMELOSA SODICA 12 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 39.26 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 6.0 mg, LACTOSA ANHIDRA 39.26 mg, OPADRY II 85F92209 AMARILLO 8 mg (POLIVINIL ALCOHOL - PARCIALMENTE HIDROLIZADO 3.2 mg, MACROGOL 3350 1.62 mg, TALCO 1.18 mg, DIOXIDO DE TITANIO E171 1.94 mg, OXIDO DE



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

HIERRO AMARILLO E172 0.06 mg).

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 90 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 90 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: ESTADOS UNIDOS (PUERTO RICO) E ITALIA

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS (PUERTO RICO) E ITALIA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto N° 150/92: SUIZA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: JANSSEN ORTHO LLC (ELABORACIÓN DEL GRANEL); JANSSEN CILAG SpA (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO); JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO ALTERNATIVO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: STATE ROAD 933 KM. 0.1, MAMEY GUARD, GURABO, PUERTO RICO -ESTADOS UNIDOS- (ELABORACIÓN DEL GRANEL); VIA C. JANSSEN, BORGIO SAN MICHELE, ITALIA (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO); RUTA 8, KM 63,5; FATIMA,



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO ALTERNATIVO).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA 8, KM 63,5; FATIMA, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: INVOKANA.

Clasificación ATC: A10BX11.

Indicación/es autorizada/s: DIABETES MELLITUS TIPO 2. DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ADULTOS CUANDO LA DIETA Y EL AUMENTO DE LA ACTIVIDAD FISICA NO LOGRAN UN CONTROL GLUCEMICO ADECUADO. COMO MONOTERAPIA EN PACIENTES QUE NO PUEDEN SER TRATADOS CON METFORMINA, EN COMBINACION CON METFORMINA CON UNA SULFONILUREA (CON O SIN METFORMINA) O CON INSULINA (CON O SIN METFORMINA), SI ESTOS TRATAMIENTOS NO PUEDEN LOGRAR UN CONTROL GLUCEMICO ADECUADO.

Concentración/es: 300 mg DE CANAGLIFLOZINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: CANAGLIFLOZINA 300 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.44 mg, CROSCARMELOSA SODICA 36 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 117.78 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 18 mg, LACTOSA ANHIDRA 117.78 mg, OPADRY II 85F18422 BLANCO 18 mg (POLIVINIL ALCOHOL - PARCIALMENTE HIDROLIZADO 7.2 mg, MACROGOL 3350



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

3.64 mg, TALCO 2.66 mg, DIOXIDO DE TITANIO E171 4.5 mg).

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 90 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 90 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: ESTADOS UNIDOS (PUERTO RICO) E ITALIA

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS (PUERTO RICO) E ITALIA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto N° 150/92: SUIZA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: JANSSEN ORTHO LLC (ELABORACIÓN DEL GRANEL); JANSSEN CILAG SpA (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO); JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO ALTERNATIVO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: STATE ROAD 933 KM. 0.1, MAMEY GUARD, GURABO, PUERTO RICO -ESTADOS UNIDOS- (ELABORACIÓN DEL GRANEL); VIA C. JANSSEN, BORGIO SAN MICHELE, ITALIA (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO); RUTA 8, KM 63,5; FATIMA,



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO ALTERNATIVO).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA 8, KM 63,5; FATIMA, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. el Certificado N° **57690**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_ días del mes de 20 MAY 2015 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

↪

**3885**

**Ing. ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.