

INVOKANA[®]
(canagliflozina)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

comprimidos revestidos

100 mg e 300 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Invokana[®]

comprimidos revestidos

canagliflozina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 100 mg e 300 mg de canagliflozina em embalagens com 10 e 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

INVOKANA[®] 100 mg

Cada comprimido revestido contém 100 mg de canagliflozina, equivalente a 102 mg de canagliflozina hemi-hidratada.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose anidra, croscarmelose sódica, hiprolose, estearato de magnésio, álcool polivinílico parcialmente hidrolisado, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido de ferro amarelo.

INVOKANA[®] 300 mg

Cada comprimido revestido contém 300 mg de canagliflozina, equivalente a 306 mg de canagliflozina hemi-hidratada.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose anidra, croscarmelose sódica, hiprolose, estearato de magnésio, álcool polivinílico parcialmente hidrolisado, dióxido de titânio, macrogol e talco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

INVOKANA[®] é indicado em monoterapia ou terapia combinada como um adjuvante à dieta e ao exercício para melhorar o controle glicêmico em adultos com diabetes mellitus tipo 2.

INVOKANA[®] é indicado para reduzir o risco de eventos cardiovasculares maiores (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal) em adultos com diabetes mellitus tipo 2 portadores de doença cardiovascular estabelecida (DCV) ou que apresentem pelo menos dois fatores de risco para DCV.

INVOKANA[®] é indicado para redução do risco de doença renal em fase terminal, duplicação da creatinina sérica, morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 e diabetes nefropática com albuminúria > 300 mg/dia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Controle Glicêmico em Paciente com Diabetes Mellitus Tipo 2

INVOKANA[®] foi estudado como monoterapia, terapia combinada com metformina, sulfonilureia, metformina e sulfonilureia, metformina e uma tiazolidinediona (pioglitazona) e terapia combinada com insulina (com ou sem outros agentes anti-hiperglicemiantes). A eficácia de **INVOKANA**[®] foi comparada com um inibidor de DPP-4 (sitagliptina) e com uma sulfonilureia (glimepirida). **INVOKANA**[®] foi avaliado, também, em pacientes mais velhos, pacientes com insuficiência renal moderada e pacientes com doença cardiovascular ou sob risco alto de doença cardiovascular.

Um total de 10285 pacientes com diabetes tipo 2 participou dos nove estudos clínicos de eficácia e segurança, duplo-cegos, controlados, conduzidos para avaliar os efeitos de **INVOKANA**[®] no controle glicêmico. A distribuição racial foi: 72% brancos, 16% asiáticos, 4% negros e 8% de outros grupos. Aproximadamente 16% dos pacientes eram hispânicos. Aproximadamente 58% dos pacientes eram do sexo masculino. A idade média dos pacientes era de 59,6 anos (intervalo de 21 a 96 anos); sendo 3082 pacientes com idade de 65 anos ou mais e 510 pacientes com idade de 75 anos ou mais. Um estudo foi conduzido em pacientes com insuficiência renal moderada com taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) de 30 a < 50 mL/min/1,73m² [CrCl 30 a < 50 mL/min] (N=269) e outros três estudos incluíram pacientes com insuficiência renal moderada (eTFG = 30 a < 60 mL/min/1,73m² [CrCl 30 a < 60 mL/min]) (N=816).

Em pacientes com diabetes tipo 2, o tratamento com **INVOKANA**[®] produziu uma melhora clínica e estatisticamente significativa na hemoglobina glicada (A_{1C}), glicemia em jejum (GJ) e glicose pós-prandial de 2 horas (GPP), quando comparado ao placebo. **INVOKANA**[®] foi eficaz em reduzir a A_{1C} em uma ampla gama de pacientes, independente da duração da doença e do uso concomitante de agentes anti-hiperglicemiantes para tratar diabetes tipo 2. Melhora estatisticamente significativa no controle glicêmico foi observada com **INVOKANA**[®] quando comparado ao placebo, quando administrado em monoterapia, como terapia combinada inicial com metformina ou uma sulfonilureia, terapia combinada com metformina e uma sulfonilureia, metformina e pioglitazona ou terapia combinada com insulina (com ou sem outros agentes anti-hiperglicemiantes). Adicionalmente, uma melhora significativa na A_{1C} foi observada com **INVOKANA**[®] em pacientes com insuficiência renal moderada (eTFG 30 a < 60 mL/min/1,73m² [CrCl 30 a < 60 mL/min]) e em pacientes mais velhos. Reduções na A_{1C} foram observadas entre os subgrupos incluindo idade, sexo, raça, índice de massa corporal de base (IMC) e função da célula beta na linha de base. Reduções maiores na A_{1C} em relação ao placebo foram observadas em pacientes com valores maiores de A_{1C} ou eTFG na linha de base (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Monoterapia

Um total de 584 pacientes com controle glicêmico inadequado (A_{1C} de ≥ 7% a ≤ 10%) com dieta e exercício participou de um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo-paralelo, com 3 braços, para avaliar a eficácia de **INVOKANA**[®] durante 26 semanas. A idade média foi de 55 anos, 44% dos pacientes eram homens, e a linha de base média de eTFG foi de 87 mL/min/1,73 m² [CrCl 87 mL/min]. Os pacientes que estavam tomando outros agentes anti-hiperglicemiantes (N=281) descontinuaram o agente e foram submetidos a dieta, exercício e a período de “washout” de aproximadamente 8 semanas, seguido imediatamente por um período de 2 semanas de “run-in” monocego com placebo. Os pacientes que não estavam tomando um agente anti-hiperglicemiante oral (sem tratamento durante pelo menos 8 semanas) (N=303) e que apresentavam controle glicêmico inadequado entraram em um período de 2 semanas de “run-in” monocego com placebo. Os pacientes foram randomizados para **INVOKANA**[®] 100 mg, **INVOKANA**[®] 300 mg ou placebo, administrados uma vez ao dia. Como mostrado na Tabela 1, melhora estatisticamente significativa (p<0,001) foi observada na A_{1C}, glicemia em jejum, glicose pós-prandial, peso corporal, e pressão arterial sistólica em relação ao placebo. Adicionalmente, uma maior porcentagem de pacientes alcançou uma A_{1C} < 7,0% comparado ao placebo.

Os pacientes que não eram elegíveis para participar do estudo principal controlado com placebo devido à hiperglicemia mais grave (A_{1C} > 10 e ≤ 12%) participaram de um subestudo separado de tratamento com ativo (N=91) e receberam **INVOKANA**[®] 100 mg ou **INVOKANA**[®] 300 mg (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados do estudo clínico de 26 semanas controlado por placebo com INVOKANA® como monoterapia¹

Parâmetro de Eficácia	INVOKANA®	INVOKANA®	Placebo (N=192)
	100 mg (N=195)	300 mg (N=197)	
A_{1C} (%)			
Linha de base (média)	8,06	8,01	7,97
Varição da linha de base (média ajustada)	-0,77	-1,03	0,14
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,91 ² (-1,09; -0,73)	-1,16 ² (-1,34; -0,99)	N/A ³
Porcentagem de Pacientes Atingindo A_{1C} < 7%	44,5 ²	62,4 ²	20,6
Glicemia em jejum (mg/dL)			
Linha de base (média)	172,36	172,36	165,69
Varição da linha de base (média ajustada)	-27,20	-34,94	8,28
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-35,48 ² (-42,14; -28,82)	-43,40 ² (-50,07; -36,56)	N/A ³
Glicose Pós-prandial de 2-horas (mg/dL)			
Linha de base (média)	249,80	253,94	229,45
Varição da linha de base (média ajustada)	-42,86	-58,89	5,22
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-48,09 ² (-59,07; -36,92)	-63,94 ² (-75,10; -52,95)	N/A ³
Peso corporal			
Linha de base (média) em kg	85,9	86,9	87,5
% variação da linha de base (média ajustada)	-2,8	-3,9	-0,6
Diferença do placebo (média ajustada) (IC95%)	-2,2 ² (-2,9; -1,6)	-3,3 ² (-4,0; -2,6)	N/A ³
Pressão sistólica (mmHg)			
Linha de base (média)	126,7	128,5	127,7
Varição da linha de base (média ajustada)	-3,3	-5,0	0,4
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-3,7 ² (-5,9; -1,6)	-5,4 ² (-7,6; -3,3)	N/A ³
Subestudo de tratamento ativo separado de pacientes com níveis altos de A_{1C} na linha de base (> 10 a ≤ 12%)			
	INVOKANA® 100 mg (N=47)	INVOKANA® 300 mg (N=44)	
Parâmetro de Eficácia			
A_{1C} (%)			
Linha de base (média)	10,59	10,62	
Varição da linha de base (média ajustada)	-2,13	-2,56	
Porcentagem de Pacientes Atingindo A_{1C} < 7%	17,4	11,6	
Glicemia em jejum (mg/dL)			
Linha de base (média)	237,37	243,14	
Varição da linha de base (média ajustada)	-81,80	-86,30	
Glicose pós-prandial de 2-horas (mg/dL)			
Linha de base (média)	330,45	354,59	
Varição da linha de base (média ajustada)	-118,55	-125,71	
Peso Corporal			
Linha de base (média) em kg	83,2	81,6	

Tabela 1. Resultados do estudo clínico de 26 semanas controlado por placebo com INVOKANA® como monoterapia¹

Variação % da linha de base (média ajustada)	-3,0	-3,8	
Parâmetro de Eficácia	INVOKANA®		
	100 mg (N=47)	INVOKANA® 300 mg (N=44)	
Pressão Sistólica (mmHg)			
Linha de base (média)	125,0	126,6	
Variação da linha de base (média ajustada)	-4,5	-5,0	

¹ População de intenção de tratar usando a última observação no estudo antes da terapia de resgate glicêmico.

² p<0,001 comparado ao placebo.

³ N/A = não se aplica.

Terapia combinada

Terapia combinada com metformina

Um total de 1284 pacientes com controle glicêmico inadequado (A_{1C} de $\geq 7\%$ a $\leq 10,5\%$) com metformina em monoterapia (2000 mg/dia ou pelo menos 1500 mg/dia se uma dose maior não fosse tolerada) participou de um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por ativo e por placebo, de grupo paralelo, com 4 braços, para avaliar a eficácia de INVOKANA® como terapia combinada com metformina durante 26 semanas. A idade média foi de 55 anos, 47% dos pacientes eram homens, e a eTFG média na linha de base foi de 89 mL/min/1,73 m² [CrCl 89 mL/min]. Os pacientes que já estavam recebendo metformina (N=1009) na triagem, com controle glicêmico inadequado, completaram um período de 2 semanas de “run-in” mono-cego com placebo. Outros pacientes sob tratamento com metformina e outro agente oral ou com uma dose de metformina menor que a exigida (N=275) foram transferidos para um esquema de monoterapia com metformina. Depois de pelo menos 8 semanas em uma dose estável de metformina em monoterapia, os pacientes entraram em um período de 2 semanas de “run-in” mono-cego com placebo. Os pacientes foram randomizados para a adição de INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg, sitagliptina 100 mg ou placebo, administrados uma vez ao dia.

Como mostrado na Tabela 2, foi observada melhora estatisticamente significativa (p<0,001) na A_{1C} , glicemia em jejum, glicose pós-prandial, peso corporal e pressão arterial sistólica, comparado ao placebo. Adicionalmente, uma porcentagem maior de pacientes atingiu $A_{1C} < 7,0\%$ comparado ao placebo. Um número menor de pacientes tratados com INVOKANA® necessitou de terapia de resgate glicêmico: 1,6% dos pacientes com INVOKANA® 100 mg, 0,3% dos pacientes com INVOKANA® 300 mg e 14,8% dos pacientes com placebo.

Tabela 2. Resultados do estudo clínico controlado por placebo de INVOKANA® como terapia combinada com metformina¹

Parâmetro de Eficácia	INVOKANA® + metformina 26 Semanas		Placebo + metformina (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
A_{1C} (%)			
Linha de base (média)	7,94	7,95	7,96
Variação da linha de base (média ajustada)	-0,79	-0,94	-0,17
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,62 ² (-0,76; -0,48)	-0,77 ² (-0,91; -0,64)	N/A ³
Porcentagem de pacientes atingindo $A_{1C} < 7\%$	45,5 ²	57,8 ²	29,8
Glicemia em jejum (mg/dL)			
Linha de base (média)	168,57	172,72	164,25
Variação da linha de base (média ajustada)	-27,38	-37,82	2,52
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-29,72 ² (-35,84; -23,77)	-40,16 ² (-46,29; -34,22)	N/A ³

Tabela 2. Resultados do estudo clínico controlado por placebo de INVOKANA® como terapia combinada com metformina¹

Parâmetro de Eficácia	INVOKANA® + metformina 26 Semanas		Placebo + metformina (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
Glicose Pós-Prandial de 2 horas (mg/dL)			
Linha de base (média)	257,65	261,98	248,82
Varição da linha de base (média ajustada)	-47,91	-57,09	-9,91
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-38,18 ² (-49,17; -27,20)	-47,19 ² (-58,35; -36,20)	N/A ³
Peso Corporal			
Linha de base (média) em kg	88,7	85,4	86,7
% de variação da linha de base (média ajustada)	-3,7	-4,2	-1,2
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-2,5 ² (-3,1; -1,9)	-2,9 ² (-3,5; -2,3)	N/A ³
Pressão Sistólica (mmHg)			
Linha de base (média)	128,0	128,7	128,0
Varição da linha de base (média ajustada)	-3,8	-5,1	1,5
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-5,4 ² (-7,3; -3,4)	-6,6 ² (-8,5; -4,6)	N/A ³

¹ População de intenção de tratar usando a última observação no estudo antes da terapia de resgate glicêmico.

² p<0,001 comparada com placebo.

³ N/A = não se aplica.

Terapia combinada inicial com metformina

Um total de 1186 pacientes com diabetes tipo 2 controlados inadequadamente com dieta e exercício físico participaram de um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por ativo, de grupo paralelo, com 5 braços, para avaliar a eficácia e a segurança da terapia inicial de INVOKANA® em combinação com metformina XR, durante 26 semanas. A idade média foi de 56 anos, 48% dos pacientes eram homens, e a eTGF média na linha de base foi de 87,6 mL/min/1,73 m² [CrCl 87,6 mL/min]. Após completar um período monocego de 2 semanas de introdução com placebo, os pacientes foram aleatoriamente designados para um período de tratamento duplo-cego de 26 semanas para 1 de 5 grupos de tratamento (Tabela 3). A dose de metformina XR foi iniciada a 500 mg/dia durante a primeira semana de tratamento e depois aumentada para 1000 mg/dia. A metformina XR ou o placebo correspondente foram titulados com base nos critérios glicêmicos de até uma dose diária máxima de 2000 mg/dia, conforme tolerado. A dose média de metformina XR atingida foi de 2000 mg.

No final do tratamento, INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg em combinação com metformina XR resultaram numa melhoria estatisticamente significativa da HbA_{1c} em comparação com as respectivas doses de INVOKANA® (100 mg e 300 mg) sozinhas ou com a metformina XR isoladamente. INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg em combinação com a metformina XR também conduziram a uma maior proporção estatisticamente significativa de pacientes com HbA_{1c} <7% e uma redução estatisticamente significativa no peso corporal na Semana 26 em comparação com a metformina XR isolada. INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg em monoterapia demonstraram não inferioridade na redução da HbA_{1c} em comparação com a metformina XR isolada e proporcionaram uma maior redução estatisticamente significativa no peso corporal em comparação com a metformina XR isoladamente (vide Tabela 3).

Tabela 3. Resultados de 26 semanas de estudo clínico controlado por ativo de INVOKANA® como terapia de combinação inicial com metformina*

Parâmetro de Eficácia	metformina XR (N=237)	INVOKANA® 100 mg (N=237)	INVOKANA® 300 mg (N=238)	INVOKANA® 100 mg + metformina XR (N=237)	INVOKANA® 300 mg + metformina XR (N=237)
HbA_{1c} (%)					
Linha de base (média)	8.81	8.78	8.77	8.83	8.90
Varição da linha de base (média ajustada)	-1.30	-1.37	-1.42	-1.77	-1.78
Diferença da INVOKANA® 100 mg (média ajustada) (IC 95%) ¹				-0.40 ² (-0.59, -0.21)	
Diferença da INVOKANA® 300 mg (média ajustada) (IC 95%) ¹					-0.36 ² (-0.56, -0.17)
Diferença da metformina XR (base ajustada) (IC 95%) ¹		-0.06 ² (-0.26, 0.13)	-0.11 ² (-0.31, 0.08)	-0.46 ² (-0.66, -0.27)	-0.48 ² (-0.67, -0.28)
Porcentagem de pacientes atingindo HbA_{1c} < 7%	43	39	43	50 ⁴	57 ⁴
Peso corporal					
Linha de base (média) em kg	92.1	90.3	93.0	88.3	91.5
% variação de linha de base (média ajustada)	-2.1	-3.0	-3.9	-3.5	-4.2
Diferença da metformina XR (média ajustada) (IC 95%) ¹		-0.9 ⁴ (-1.6, -0.2)	-1.8 ³ (-2.6, -1.1)	-1.4 ² (-2.1, -0.6)	-2.1 ² (-2.9, -1.4)

* População de intenção de tratar

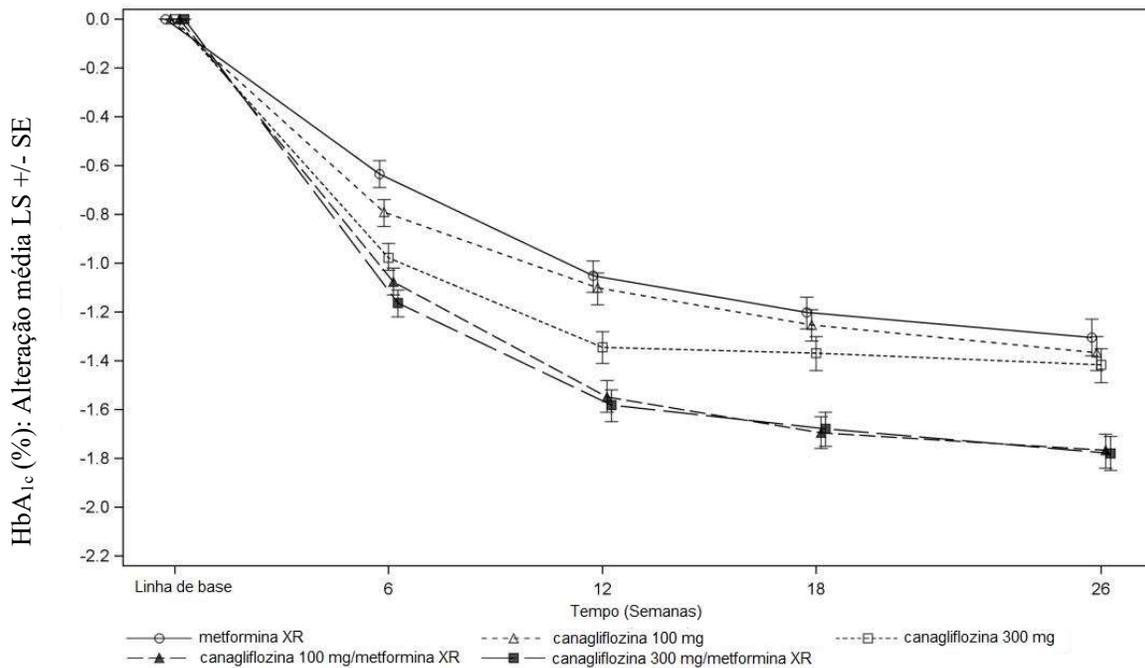
¹ Média de mínimos quadrados ajustada para covariáveis incluindo valor de linha de base e fator de estratificação

² Ajustado p=0.001

³ Ajustado p<0.01

⁴ Ajustado p<0.05

Figura 1. Alteração média da linha de base na HbA_{1c} (%) ao longo do tempo (População MITT)



Estudo controlado por ativo versus glimepirida como terapia combinada com metformina

Um total de 1450 pacientes com controle glicêmico inadequado (nível de A_{1c} de ≥ 7% a ≤ 9,5%) com metformina em monoterapia (≥ 2000 mg/dia ou pelo menos 1500 mg/dia se uma dose maior não fosse tolerada) participou de um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por ativo, de grupo paralelo, com 3 braços, para avaliar a eficácia de INVOKANA® como terapia combinada com metformina durante 52 semanas. A idade média foi de 56 anos, 52% dos pacientes eram homens, e a eTFG média na linha de base foi de 90

mL/min/1,73 m² [CrCl 90 mL/min]. Os pacientes recebendo metformina (N=928) em uma dose estável especificada no protocolo entraram em um período de 2 semanas de “run-in” monocego com placebo. Outros pacientes (N=522) entraram em um período de titulação da dose de metformina e estabilização da dose/washout do agente anti-hiperglicêmico, seguido, imediatamente, por um período de 2 semanas de “run-in”. Depois do período de “run-in” os pacientes com controle glicêmico inadequado foram randomizados para a adição de **INVOKANA**[®] 100 mg, **INVOKANA**[®] 300 mg, ou glimepirida (titulação permitida durante o estudo de 52 semanas para 6 a 8 mg), administrados uma vez ao dia.

Como mostrado na Tabela 4 e na Figura 2, depois de 52 semanas o tratamento com **INVOKANA**[®] 100 mg proporcionou reduções semelhantes na A_{1C} de base comparado com a glimepirida (com o limite superior do intervalo de confiança de 95% ao redor da diferença entre grupos menor que a margem de não inferioridade pré-especificada de 0,3%); **INVOKANA**[®] 300 mg proporcionou redução superior (p<0,05) na A_{1C} de base comparado à glimepirida (com o limite superior do intervalo de confiança de 95% abaixo de 0). Melhora estatisticamente significativa (p<0,001) foi observada no peso corporal com **INVOKANA**[®] comparado à glimepirida. A incidência de hipoglicemia com **INVOKANA**[®] foi significativamente menor (p<0,001) comparada à glimepirida. Um número menor de pacientes tratados com **INVOKANA**[®] necessitou de terapia de resgate glicêmico: 6,6% dos pacientes com **INVOKANA**[®] 100 mg, 4,9% dos pacientes com **INVOKANA**[®] 300 mg e 10,6% dos pacientes com glimepirida.

Um subgrupo de pacientes (N=208) que foi submetido a DXA (absortometria radiológica de dupla energia - “dual-energy X-ray absorptiometry”) e tomografia computadorizada do abdômen para avaliação da composição corporal demonstrou que aproximadamente dois terços da perda de peso com a canagliflozina foram devidos à perda de massa adiposa, com quantidades semelhantes de perda de gordura visceral e subcutânea abdominal.

Tabela 4. Resultados do estudo clínico de 52 semanas comparando INVOKANA[®] com glimepirida como terapia combinada com metformina¹

Parâmetro de Eficácia	INVOKANA [®] + metformina 52 semanas		Glimepirida (titulada) + metformina (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
A_{1C} (%)			
Linha de base (média)	7,78	7,79	7,83
Varição da linha de base (média ajustada)	-0,82	-0,93	-0,81
Diferença da glimepirida (média ajustada) (IC 95%)	-0,01 ² (-0,11; 0,09)	-0,12 ² (-0,22; -0,02)	N/A ³
Porcentagem de pacientes atingindo A_{1C} < 7%	53,6	60,1	55,8
Glicemia em jejum (mg/dL)			
Linha de base (média)	165,40	163,78	165,76
Varição da linha de base (média ajustada)	-24,31	-27,38	-18,37
Diferença da glimepirida (média ajustada) (IC 95%)	-5,94 (-10,09; -1,98)	-9,19 (-13,15; -5,04)	N/A ³
Peso corporal			
Linha de base (média) em kg	86,8	86,6	86,6
% de variação da linha de base (média ajustada)	-4,2	-4,7	1,0
Diferença da glimepirida (média ajustada) (IC 95%)	-5,2 ⁴ (-5,7; -4,7)	-5,7 ⁴ (-6,2; -5,1)	N/A ³
Pressão Sistólica (mmHg)⁵			
Linha de base (média)	130,0	130,0	129,5
Varição da linha de base (média ajustada)	-3,3	-4,6	0,2
Diferença da glimepirida (média ajustada) (IC 95%)	-3,5 (-4,9; -2,1)	-4,8 (-6,2; -3,4)	N/A ³

¹ População de intenção de tratar usando a última observação no estudo antes da terapia de resgate glicêmico.

Tabela 4. Resultados do estudo clínico de 52 semanas comparando INVOKANA® com glimepirida como terapia combinada com metformina¹

Parâmetro de Eficácia	INVOKANA® + metformina 52 semanas		Glimepirida (titulada) + metformina (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	

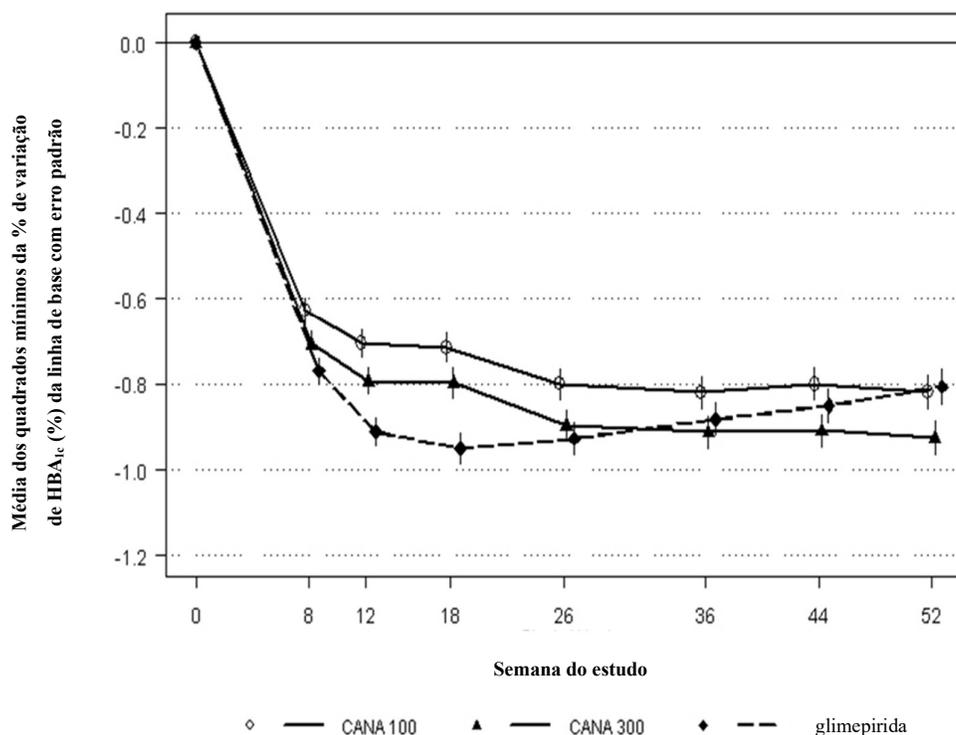
² Atendeu os critérios pré-especificados para não inferioridade à glimepirida (com o limite superior do intervalo de confiança de 95% ao redor da diferença entre grupos menor que a margem de não inferioridade pré-especificada de < 0,3%). Em uma avaliação pré-especificada, o limite superior do IC de 95% para INVOKANA® 300 mg, mas não para INVOKANA® 100 mg, foi < 0, indicando redução superior ($p < 0,05$) na A_{1C} em relação à glimepirida com INVOKANA® 300 mg.

³ N/A = não se aplica.

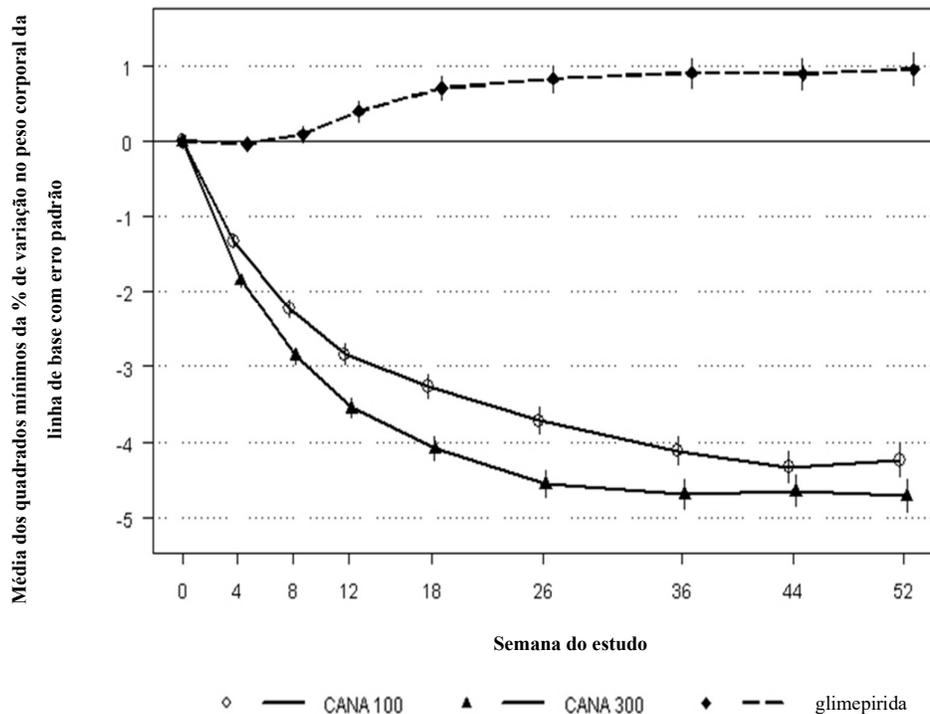
⁴ $p < 0,001$.

⁵ Inclui apenas pacientes que tinham ambos os valores na linha de base e pós-linha de base.

Figura 2. Variações médias para A_{1C} (%) e peso corporal da linha de base durante 52 semanas em um estudo comparando INVOKANA® com glimepirida como terapia combinada com metformina



Nota: média dos quadrados mínimos e erro padrão em cada visita posterior à linha de base são baseadas em dados com LOCF (última observação realizada)



Nota: média dos quadrados mínimos e erro padrão em cada visita posterior à linha de base são baseadas em dados com LOCF (última observação realizada)

Terapia combinada com sulfonilureia

Um total de 127 pacientes com controle glicêmico inadequado (A_{1C} de $\geq 7\%$ a $\leq 10,5\%$) com sulfonilureia em monoterapia participou de um subestudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo paralelo, com 3 braços, de um estudo cardiovascular para avaliar a eficácia de INVOKANA® como terapia combinada com sulfonilureia durante 18 semanas. A idade média foi de 65 anos, 57% dos pacientes eram homens, e a eTFG média na linha de base foi de 69 mL/min/1,73 m² [CrCl 69 mL/min]. Os pacientes recebendo sulfonilureia em monoterapia, em uma dose estável especificada no protocolo ($\geq 50\%$ da dose máxima) durante pelo menos 10 semanas, completaram um período de 2 semanas de “run-in” mono-cego com placebo. Depois do período de “run-in”, os pacientes com controle glicêmico inadequado foram randomizados para a adição de INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg ou placebo, administrados uma vez ao dia.

Como mostrado na Tabela 5, a melhora estatisticamente significativa ($p < 0,001$) foi observada na A_{1C} e glicemia em jejum na Semana 26 em relação ao placebo. Adicionalmente, uma maior porcentagem de pacientes atingiu $A_{1C} < 7,0\%$ comparado ao placebo. Um número menor de pacientes tratados com INVOKANA® necessitou de terapia de resgate glicêmico: 4,8% dos pacientes com INVOKANA® 100 mg, 0,0% dos pacientes com INVOKANA® 300 mg e 17,8% dos pacientes com placebo. Os pacientes tratados com INVOKANA® 300 mg exibiram reduções no peso corporal comparado ao placebo. Um aumento da incidência de hipoglicemia foi observado neste estudo, consistente com o aumento esperado da hipoglicemia quando um agente não associado à hipoglicemia é adicionado à sulfonilureia (vide “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”).

Tabela 5. Resultados do estudo clínico controlado por placebo de INVOKANA® como terapia combinada com sulfonilureia ¹

Parâmetro de Eficácia	INVOKANA® + sulfonilureia 18 semanas		Placebo + sulfonilureia (N=45)
	100 mg (N=42)	300 mg (N=40)	
A_{1C} (%)			
Linha de base (média)	8,29	8,28	8,49
Varição da linha de base (média ajustada)	-0,70	-0,79	0,04
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,74 ² (-1,15; -0,33)	-0,83 ² (-1,24; -0,41)	N/A ⁴
Porcentagem de pacientes atingindo A_{1C} < 7 %	25,0 ³	33,3 ³	5,0
Glicemia em jejum (mg/dL)			
Linha de base (média)	185,40	177,29	185,04
Varição da linha de base (média ajustada)	-25,39	-36,02	12,07
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-37,28 ² (-53,85; -20,71)	-47,91 ² (-64,66; -31,34)	N/A ⁴
Peso corporal			
Linha de base (média) em kg	85,1	80,4	85,5
% de variação da linha de base (média ajustada)	-0,6	-2,0	-0,2
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,4 (-1,8; 1,0)	-1,8 (-3,2; -0,4)	N/A ⁴
Pressão Sistólica (mmHg)			
Linha de base (média)	138	133,5	137,3
Varição da linha de base (média ajustada)	-3,5	-5,1	-3,4
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,1 (-6,4; 6,2)	-1,8 (-8,2; 4,7)	N/A ⁴

¹ População de intenção de tratar usando a última observação no estudo antes da terapia de resgate glicêmico.

² p<0,001 comparado ao placebo.

³ p<0,01.

⁴ N/A = não se aplica.

Terapia combinada com metformina e sulfonilureia

Um total de 469 pacientes com controle glicêmico inadequado (A_{1C} de ≥ 7% a ≤ 10,5%) com a combinação de metformina (2000 mg/dia ou pelo menos 1500 mg/dia se uma dose maior não fosse tolerada) e sulfonilureia (dose efetiva máxima ou próxima da máxima) participou de um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo paralelo com 3 braços, para avaliar a eficácia de INVOKANA® como terapia combinada com metformina e sulfonilureia durante 26 semanas. A idade média foi de 57 anos, 51% dos pacientes eram homens, e a eTFG média na linha de base foi de 89 mL/min/1,73 m² [CrCl 89 mL/min]. Os pacientes em doses efetivas máximas ou próximas da dose máxima de metformina e sulfonilureia (N=372) entraram em um período de 2 semanas de “run-in” mono-cego com placebo. Outros pacientes (N=97) entraram em um período de titulação da dose de metformina e sulfonilureia e de estabilização da dose/“washout” do agente anti-hiperglicêmico de até 12 semanas, seguido, imediatamente, por um período de 2 semanas de “run-in”. Após o período de “run-in”, os pacientes com controle glicêmico inadequado foram randomizados para a adição de INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg ou placebo administrados uma vez ao dia. Como mostrado na Tabela 6, a melhora estatisticamente significativa (p<0,001) na A_{1C}, glicemia em jejum e peso corporal foi observada em relação ao placebo. Adicionalmente, uma porcentagem maior de pacientes atingiu A_{1C} < 7,0% comparado ao placebo. Um número menor de pacientes com INVOKANA® necessitou de terapia de resgate glicêmico: 1,3% dos pacientes com

INVOKANA® 100 mg, 1,9% dos pacientes com INVOKANA® 300 mg e 12,8% dos pacientes com placebo. Um aumento na incidência de hipoglicemia foi observado neste estudo, consistente, com o aumento esperado de hipoglicemia quando um agente não associado com hipoglicemia é adicionado à sulfonilureia (vide “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”).

Tabela 6. Resultados do estudo clínico de 26 semanas controlado por placebo de INVOKANA® como terapia combinada com metformina e sulfonilureia¹

Parâmetro de Eficácia	INVOKANA® + metformina e sulfonilureia 26 semanas		Placebo + metformina e sulfonilureia (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
A_{1c} (%)			
Linha de base (média)	8,13	8,13	8,12
Varição da linha de base (média ajustada)	-0,85	-1,06	-0,13
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,71 ² (-0,90; -0,52)	-0,92 ² (-1,11; -0,73)	N/A ³
Porcentagem de pacientes atingindo A_{1c} < 7%	43,2 ²	56,6 ²	18,0
Glicemia em jejum (mg/dL)			
Linha de base (média)	172,97	168,28	169,72
Varição da linha de base (média ajustada)	-18,19	-30,44	4,14
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-22,33 ² (-31,52; -13,15)	-34,58 ² (-43,76; -25,39)	N/A ³
Peso Corporal			
Linha de base (média) em kg	93,5	93,5	90,8
% de variação da linha de base (média ajustada)	-2,1	-2,6	-0,7
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-1,4 ² (-2,1; -0,7)	-2,0 ² (-2,7; -1,3)	N/A ³
Pressão Sistólica (mmHg)			
Linha de base (média)	130,4	130,8	130,1
Varição da linha de base (média ajustada)	-4,9	-4,3	-2,6
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-2,2 (-4,7; 0,2)	-1,6 (-4,1; 0,9)	N/A ³

¹ População de intenção de tratar usando a última observação no estudo antes da terapia de resgate glicêmico.

² p<0,001 comparado ao placebo.

³ N/A = não se aplica ou não mensurado neste estudo.

Estudo controlado por ativo versus sitagliptina como terapia combinada com metformina e sulfonilureia

Um total de 755 pacientes com controle glicêmico inadequado (níveis de A_{1c} de ≥ 7,0% a ≤ 10,5%) em tratamento com a combinação de metformina (2000 mg/dia ou pelo menos 1500 mg/dia se uma dose maior não fosse tolerada) e sulfonilureia (dose efetiva máxima ou próxima da máxima) participou de um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado por ativo, de grupo paralelo, com 2 braços, para avaliar a eficácia de INVOKANA® 300 mg como terapia combinada com metformina e sulfonilureia versus sitagliptina 100 mg como terapia combinada com metformina e sulfonilureia durante 52 semanas. A idade média foi de 57 anos, 56% dos pacientes eram homens, e a eTFG média na linha de base foi de 88 mL/min/1,73 m² [CrCl 88 mL/min]. Os pacientes com doses efetivas máximas ou próximas da máxima de metformina e sulfonilureia (N=716) entraram em um período de 2 semanas de “run-in” mono-cego com placebo. Outros pacientes (N=39) entraram em um

período de titulação da dose de metformina e sulfonilureia e estabilização da dose de até 12 semanas, seguido imediatamente por um período de 2 semanas de “run-in”. Após o período de “run-in”, os pacientes com controle glicêmico inadequado foram randomizados para a adição de **INVOKANA**[®] 300 mg ou sitagliptina 100 mg.

Como mostrado na Tabela 7 e Figura 3, após 52 semanas, **INVOKANA**[®] 300 mg proporcionou uma redução superior ($p < 0,05$) na A_{1C} comparado à sitagliptina 100 mg (com o limite superior do intervalo de confiança de 95% ao redor da diferença entre grupos abaixo de 0). Adicionalmente, uma porcentagem maior de pacientes atingiu uma $A_{1C} < 7,0\%$ com **INVOKANA**[®] 300 mg em relação à sitagliptina: 47,6% dos pacientes com **INVOKANA**[®] 300 mg e 35,3% dos pacientes com sitagliptina. Os pacientes tratados com **INVOKANA**[®] 300 mg exibiram diminuição média significativa na variação percentual do peso corporal da linha de base comparado aos pacientes tratados com sitagliptina 100 mg. Um aumento semelhante na incidência de hipoglicemia foi observado com **INVOKANA**[®] 300 mg e com sitagliptina neste estudo, consistente com o aumento esperado de hipoglicemia quando agentes não associados com hipoglicemia são adicionados à sulfonilureia (vide “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”). A proporção de pacientes que atingiram os critérios de glicemia para a interrupção do tratamento (baseado na glicemia em jejum até a Semana 26 e na A_{1C} posterior) foi menor com **INVOKANA**[®] 300 mg (10,6%) comparado com a sitagliptina 100 mg (22,5%).

Tabela 7. Resultado de estudo clínico de 52 semanas comparando INVOKANA[®] com sitagliptina como terapia combinada com metformina e sulfonilureia¹

Parâmetro de Eficácia	INVOKANA[®] 300 mg + metformina e sulfonilureia (N=377)	Sitagliptina 100 mg + metformina e sulfonilureia (N=378)
A_{1C} (%)		
Linha de base (média)	8,12	8,13
Varição da linha de base (média ajustada)	-1,03	-0,66
Diferença da sitagliptina (média ajustada) (IC 95%)	-0,37 ² (-0,50; -0,25)	N/A ⁴
Porcentagem de pacientes atingindo A_{1C} < 7%	47,6	35,3
Glicemia em jejum (mg/dL)		
Linha de base (média)	169,72	163,78
Varição da linha de base (média ajustada)	-29,90	-5,76
Diferença da sitagliptina (média ajustada) (IC 95%)	-24,13 (-29,90; -18,19)	N/A ⁴
Peso Corporal		
Linha de base (média) em kg	87,6	89,6
% de variação da linha de base (média ajustada)	-2,5	0,3
Diferença da sitagliptina (média ajustada) (IC 95%)	-2,8 ³ (-3,3; -2,2)	N/A ⁴
Pressão Sistólica (mmHg)		
Linha de base (média)	131,2	130,1
Varição da linha de base (média ajustada)	-5,1	-0,9
Diferença da sitagliptina (média ajustada) (IC 95%)	-5,9 ³ (-7,6; -4,2)	N/A ⁴

¹ População de intenção de tratar usando a última observação no estudo antes da terapia de resgate glicêmico.

² Atendeu os critérios pré-especificados para não inferioridade à sitagliptina. (com o limite superior do IC de 95% ao redor da diferença entre grupos menor que a margem de não inferioridade pré-especificada de < 0,3%); em uma avaliação pré-especificada, o limite superior do IC de 95% para **INVOKANA**[®] 300 mg foi < 0, indicando redução superior ($p < 0,05$) na A_{1C} com **INVOKANA**[®] 300 mg em relação à sitagliptina.

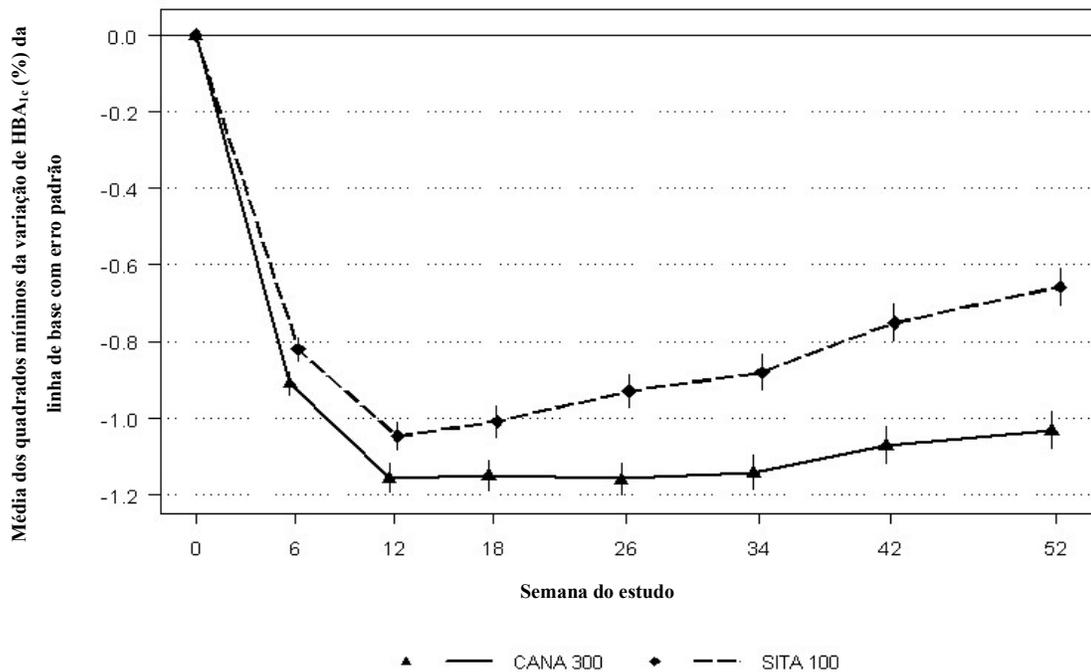
Tabela 7. Resultado de estudo clínico de 52 semanas comparando INVOKANA® com sitagliptina como terapia combinada com metformina e sulfonilureia ¹

Parâmetro de Eficácia	INVOKANA® 300 mg + metformina e sulfonilureia (N=377)	Sitagliptina 100 mg + metformina e sulfonilureia (N=378)
-----------------------	---	--

³ p<0,001.

⁴ N/A = Não se aplica.

Figura 3. Variação média da A_{1C} (%) da linha de base durante 52 semanas em um estudo comparando INVOKANA® com sitagliptina como terapia combinada com metformina e sulfonilureia



Nota: média dos quadrados mínimos e erro padrão em cada visita posterior à linha de base são baseados em dados com LOCF (última observação realizada)

Terapia combinada com metformina e pioglitazona

Um total de 342 pacientes com controle glicêmico inadequado (nível de A_{1C} de ≥ 7,0% a ≤ 10,5%) com a combinação de metformina (2000 mg/dia ou pelo menos 1500 mg/dia se uma dose maior não fosse tolerada) e pioglitazona (30 ou 45 mg/dia) participou de um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo paralelo, com 3 braços, para avaliar a eficácia de INVOKANA® como terapia combinada com metformina e pioglitazona durante 26 semanas. A idade média foi de 57 anos, 63% dos pacientes eram homens, e a eTFG média na linha de base foi de 86 mL/min/1,73 m² [CrCl 86 mL/min]. Os pacientes que já estavam recebendo as doses de metformina e pioglitazona (N=163) especificadas no protocolo entraram em um período de 2 semanas de “run-in” mono-cego com placebo. Outros pacientes (N=181) entraram em um período de titulação da dose e estabilização da dose de metformina e pioglitazona de até 12 semanas, com pelo menos 8 semanas em doses estáveis de metformina e pioglitazona, seguido imediatamente por um período de 2 semanas de “run-in”. Após o período de “run-in”, os pacientes com controle glicêmico inadequado foram randomizados (N=344) para a adição de INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg ou placebo, administrados uma vez ao dia. Como mostrado na Tabela 8, a melhora estatisticamente significativa (p<0,001) na A_{1C}, glicemia em jejum e peso corporal foi observada para INVOKANA® em relação ao placebo na Semana 26. Adicionalmente,

uma porcentagem maior de pacientes atingiu $A_{1C} < 7,0\%$ comparado ao placebo. Um número menor de pacientes tratados com **INVOKANA**[®] necessitou de terapia de resgate glicêmico: 0,9% dos pacientes com **INVOKANA**[®] 100 mg, 0,0% dos pacientes com **INVOKANA**[®] 300 mg e 12,2% dos pacientes com placebo.

Tabela 8. Resultados do estudo clínico de 26 semanas, controlado por placebo, de INVOKANA[®] como terapia combinada com metformina e pioglitazona¹

Parâmetro de Eficácia	INVOKANA [®] + metformina e pioglitazona 26 semanas		Placebo + metformina e pioglitazona (N=115)
	100 mg (N=113)	300 mg (N=114)	
A_{1C} (%)			
Linha de base (média)	7,99	7,84	8,00
Varição da linha de base (média ajustada)	-0,89	-1,03	-0,26
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,62 ² (-0,81; -0,44)	-0,76 ² (-0,95; -0,58)	N/A ³
Porcentagem de pacientes atingindo A_{1C} < 7%	46,9 ²	64,3 ²	32,5
Glicemia em jejum (mg/dL)			
Linha de base (média)	169,00	164,14	164,50
Varição da linha de base (média ajustada)	-26,83	-33,14	2,52
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-29,36 ² (-36,92; -21,79)	-35,66 ² (-43,40; -28,10)	N/A ³
Peso Corporal			
Linha de base (média) em kg	94,2	94,4	94
% de variação da linha de base (média ajustada)	-2,8	-3,8	-0,1
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-2,7 ² (-3,6; -1,8)	-3,7 ² (-4,6; -2,8)	N/A ³
Pressão Sistólica (mmHg)			
Linha de base (média)	126,4	126,7	128,2
Varição da linha de base (média ajustada)	-5,3	-4,7	-1,2
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-4,1 (-6,9; -1,3)	-3,5 (-6,3; -0,6)	N/A ³

¹ População de intenção de tratar usando a última observação no estudo antes da terapia de resgate glicêmico.

² $p < 0,001$ comparado ao placebo.

³ N/A = não se aplica ou não mensurado neste estudo.

Combinação complementar com metformina e inibidor da dipeptidil-peptidase-4

Um total de 213 pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com a combinação de metformina (maior ou igual a 1500 mg/dia) e sitagliptina 100 mg/dia (ou combinação equivalente de dose fixa) participaram de um estudo de 26 semanas, duplo-cego, placebo controlado para avaliar a eficácia e a segurança de **INVOKANA**[®] em associação com metformina e sitagliptina. A média de idade foi de 57 anos, 57% dos pacientes eram homens e a linha de base média e a eTGF foi de 90,5 mL/min/1,73 m² [CrCl 90,5 mL/min]. Os pacientes que já tomaram as doses de protocolo especificadas de metformina e sitagliptina (N=213) ingressaram num período de “run-in” de 2 semanas, simples-cego, com placebo. Após o período de “run-in”, os pacientes foram randomizados para **INVOKANA**[®] 100 mg ou placebo, administrados uma vez ao dia como complemento de metformina e sitagliptina. A titulação de **INVOKANA**[®] 300 mg foi realizada logo na Semana 6 em pacientes que necessitavam de controle glicêmico adicional que possuía a eTGF adequada e que toleravam **INVOKANA**[®] 100 mg.

No final do tratamento, **INVOKANA**[®] uma vez por dia resultou numa melhoria estatisticamente significativa na HbA_{1c} (p <0,001) em comparação com o placebo quando adicionado à metformina e sitagliptina. **INVOKANA**[®] uma vez por dia também resultou numa melhoria estatisticamente significativa na proporção de pacientes que atingiram uma HbA_{1c} inferior a 7%, uma redução estatisticamente significativa na glicemia de jejum e em percentagem de redução de peso corporal em comparação com o placebo quando adicionado à metformina e sitagliptina (vide Tabela 9). Observou-se uma alteração na linha de base estatisticamente significativa (p <0,001) da pressão arterial sistólica relativamente ao placebo de -5.85 mmHg com **INVOKANA**[®] uma vez ao dia. Nos pacientes tratados com **INVOKANA**[®], a percentagem de ocorrência de um evento adverso ou de descontinuação devido a um evento adverso ocorreu em 39,8% e 0,9%, respectivamente, em comparação com o placebo que ocorreu em 44,4% e 2,8%, respectivamente.

Tabela 9: Resultados do Estudo Clínico com placebo de 26 semanas de INVOKANA[®] em combinação com metformina e sitagliptina*

Parâmetro de Eficácia	Placebo + metformina e sitagliptina (N=106)	INVOKANA[®] + metformina e sitagliptina (N=107)
HbA_{1c} (%)		
Linha de base (média)	8,38	8,53
Variação da linha de base (média ajustada)	-0,01	-0,91
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%) ¹		-0,89 ² (-1,19; -0,59)
Porcentagem de pacientes atingindo HbA_{1c} < 7%	12	32
Glicemia em jejum (mg/dL)		
Linha de base (média)	180	186
Variação da linha de base (média ajustada)	-3	-30
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%) ¹		-27 ² (-40; -14)
Peso Corporal		
Linha de base em kg	89,9	93,8
% de variação da linha de base (média ajustada)	-1,6	-3,4
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%) ¹		-1,8 ² (-2,7; -0,9)

* População de intenção de tratar

¹ Média ajustada e IC são derivadas de um modelo misto para medidas repetidas

² p<0,001

Terapia combinada com insulina (com ou sem outros agentes anti-hiperglicemiantes)

Um total de 1718 pacientes com controle glicêmico inadequado (A_{1c} de ≥ 7,0 a ≤ 10,5%) com insulina ≥ 30 unidades/dia ou terapia combinada de insulina com outros agentes anti-hiperglicemiantes participou de um subestudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com 3 braços de um estudo cardiovascular; este subestudo avaliou a eficácia de **INVOKANA**[®] como terapia combinada com insulina (com ou sem outros agentes anti-hiperglicemiantes) durante 18 semanas. A idade média foi de 63 anos, 66% dos pacientes eram homens, e a eTFG média na linha de base foi de 75 mL/min/1,73 m² [CrCl 75 mL/min]. Os pacientes recebendo insulina basal, em bolus ou basal/em bolus, com a maioria recebendo um esquema de base de insulina basal/em bolus, durante pelo menos 10 semanas, entraram em um período de 2 semanas de “run-in” mono-cego com placebo. Após o período de “run-in”, os pacientes com controle glicêmico inadequado foram randomizados para a adição de **INVOKANA**[®] 100 mg, **INVOKANA**[®] 300 mg ou placebo, administrados uma vez ao dia. A dose diária média de insulina na linha de base era de 83 unidades e semelhante entre os grupos de tratamento.

Como mostrado na Tabela 10, a melhora estatisticamente significativa (p<0,001) na A_{1c}, glicemia em jejum e no peso corporal foi observada na Semana 18 para **INVOKANA**[®] em relação ao placebo. Adicionalmente, uma percentagem maior de pacientes atingiu A_{1c} < 7,0% comparado ao placebo. Um número menor de pacientes tratados com **INVOKANA**[®] necessitou de terapia de resgate glicêmico: 4,1% dos pacientes com **INVOKANA**[®] 100 mg, 3,1% dos pacientes com **INVOKANA**[®] 300 mg e 8,7% dos pacientes com placebo. Um aumento da incidência de hipoglicemia foi observado neste estudo, consistente com o aumento esperado da hipoglicemia quando um agente não associado com hipoglicemia é adicionado à insulina (vide “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”).

Tabela 10. Resultado de estudo clínico de 18 semanas, controlado por placebo, de INVOKANA® como terapia combinada com ≥ 30 unidades de insulina /dia (com ou sem outros agentes anti-hiperglicêmicos orais)¹

Parâmetro de Eficácia	INVOKANA® + insulina 18 semanas		Placebo + insulina (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
A_{1C} (%)			
Linha de base (média)	8,33	8,27	8,20
Varição da linha de base (média ajustada)	-0,63	-0,72	0,01
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,65 ² (-0,73; -0,56)	-0,73 ² (-0,82; -0,65)	N/A ³
Porcentagem de pacientes atingindo A_{1C} < 7%	19,8 ²	24,7 ²	7,7
Glicemia em jejum (mg/dL)			
Linha de base	169,90	168,10	169,00
Varição da linha de base (média ajustada)	-18,55	-25,03	3,96
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 97,5%)	-22,51 ² (-27,92; -17,29)	-29,00 ² (-34,22; -23,59)	N/A ³
Peso Corporal			
Linha de base (média) em kg	96,9	96,7	97,7
% de variação da linha de base (média ajustada)	-1,8	-2,3	0,1
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 97,5%)	-1,9 ² (-2,2; -1,5)	-2,4 ² (-2,8; -2,0)	N/A ³
Pressão Sistólica (mmHg)			
Linha de base (média)	137,0	138,2	138,2
Varição da linha de base (média ajustada)	-5,1	-6,9	-2,5
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 97,5%)	-2,6 ² (-4,1; -1,1)	-4,4 ² (-5,8; -2,9)	N/A ³

¹ População de intenção de tratar usando a última observação no estudo antes da terapia de resgate glicêmico.

² p<0,001 comparado ao placebo.

³ N/A = não se aplica.

Estudos em Populações Especiais

Estudo em pacientes mais velhos

Um total de 714 pacientes mais velhos (≥ 55 a ≤ 80 anos de idade) com controle glicêmico inadequado (A_{1C} de base de $\geq 7,0$ a $\leq 10,0\%$) com a terapia atual para diabetes (dieta e exercício isolados ou em combinação com agentes orais ou parenterais) participou de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia de INVOKANA® como terapia combinada com o tratamento atual para diabetes durante 26 semanas. A idade média foi de 64 anos, 55% dos pacientes eram homens, e a eTFG média na linha de base foi de 77 mL/min/1,73 m² [CrCl 77 mL/min]. Os pacientes com controle glicêmico inadequado sob o tratamento atual para diabetes foram randomizados para a adição de INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg ou placebo, administrados uma vez ao dia. Como mostrado na Tabela 11, as variações estatisticamente significativas (p<0,001) na A_{1C}, glicemia em jejum e no peso corporal da linha de base foram observadas para INVOKANA® na Semana 26. Adicionalmente, uma porcentagem maior de pacientes atingiu A_{1C} < 7,0% comparado ao placebo. Um número menor de pacientes tratados com INVOKANA® necessitou de terapia de resgate glicêmico: 2,1% dos pacientes com INVOKANA® 100 mg, 0,4% dos pacientes com INVOKANA® 300 mg e 11,0% dos pacientes com placebo (vide “Propriedades Farmacocinéticas – Outras Populações”).

Um subgrupo de pacientes (N=211) participou do subestudo de composição corporal usando análise da composição corporal por DXA (absortometria radiológica de energia dupla - “dual-energy X-ray absorptiometry”). Isto demonstrou que aproximadamente dois terços da perda

de peso com INVOKANA® foi devido à perda de massa adiposa em comparação ao placebo. Não foram observadas variações significativas na densidade óssea nas regiões trabecular e cortical.

Tabela 11: Resultados do estudo clínico de 26 semanas, controlado por placebo, de INVOKANA® como terapia combinada com agentes anti-hiperglicemiantes em pacientes mais velhos inadequadamente controlados com agentes anti-hiperglicemiantes (AHAs)¹

Parâmetro de Eficácia	INVOKANA® + AHA Atual 26 semanas		Placebo + AHA Atual N=237
	100 mg N=241	300 mg N=236	
A_{1C} (%)			
Linha de base (média)	7,77	7,69	7,76
Varição da linha de base (média ajustada)	-0,60	-0,73	-0,03
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,57 ² (-0,71; -0,44)	-0,70 ² (-0,84; -0,57)	N/A ³
Porcentagem de pacientes atingindo A_{1C} < 7%	47,7 ²	58,5 ²	28,0
Glicemia em jejum (mg/dL)			
Linha de base (média)	160,90	152,97	156,39
Varição da linha de base (média ajustada)	-18,01	-20,35	7,38
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-25,39 ² (-31,70; -19,27)	-27,74 ² (-33,86; -21,43)	N/A ³
Peso Corporal			
Linha de base (média) em kg	88,4	88,8	91,3
% da variação da linha de base (média ajustada)	-2,4	-3,1	-0,1
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-2,3 ² (-2,8; -1,7)	-3,0 ² (-3,5; -2,4)	N/A ³
Pressão Sistólica (mmHg)			
Linha de base (média)	130,6	131,1	131,4
Varição da linha de base (média ajustada) ²	-3,5	-6,8	1,1
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-4,6 ² (-6,9; -2,4)	-7,9 ² (-10,1; -5,6)	N/A ³

¹ População de intenção de tratar usando a última observação no estudo antes da terapia de resgate glicêmico.

² p<0,001 comparado ao placebo.

³ N/A = não se aplica.

Pacientes com insuficiência renal

Um total de 269 pacientes com insuficiência renal moderada e eTFG de 30 a < 50 mL/min/1,73m² [CrCl 30 a < 50 mL/min], inadequadamente controlados com a terapia atual para diabetes (níveis de A_{1C} de base de ≥ 7,0 a ≤ 10,5%), participaram de um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia de INVOKANA® como terapia combinada ao tratamento atual para diabetes (dieta ou tratamento com agente anti-hiperglicemiante, com a maioria dos pacientes recebendo insulina e/ou sulfonilureia) durante 26 semanas. A idade média foi de 68 anos, 61% dos pacientes eram homens, e a eTFG média na linha de base foi de 39 mL/min/1,73 m² [CrCl 39 mL/min]. Os pacientes com controle glicêmico inadequado sob a terapia atual para diabetes foram randomizados para a adição de INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg ou placebo administrados uma vez ao dia.

Como mostrado na Tabela 12, uma redução significativa na A_{1C} foi observada para INVOKANA® 100 mg e INVOKANA® 300 mg, respectivamente, na Semana 26 comparado ao placebo. Adicionalmente, uma porcentagem maior de pacientes atingiu A_{1C} < 7,0% comparado ao placebo. Um número menor de pacientes tratados com INVOKANA® necessitou de terapia de resgate glicêmico: 4,4% dos pacientes com INVOKANA® 100 mg, 3,4% dos pacientes com INVOKANA® 300 mg e 14,4% dos pacientes com placebo. Os pacientes tratados com INVOKANA® exibiram diminuições médias na variação percentual do peso corporal da linha de base comparado ao placebo. Um aumento na

incidência de hipoglicemia foi observado neste estudo, consistente com o aumento esperado da hipoglicemia quando um agente não associado com hipoglicemia é adicionado à insulina e/ou sulfonilureia (vide “Advertências e Precauções”, “Reações Adversas” e “Propriedades Farmacocinéticas – Outras Populações”).

Tabela 12. Resultados do estudo clínico de 26 semanas, controlado por placebo de INVOKANA® como terapia combinada com agentes anti-hiperglicemiantes (AHAs) em pacientes com insuficiência renal moderada¹

Parâmetro de Eficácia	INVOKANA® + AHA (se usado)		Placebo + AHA (se usado) N=90
	26 semanas		
	100 mg N=90	300 mg N=89	
A_{1c} (%)			
Linha de base (média)	7,89	7,97	8,02
Varição da linha de base (média ajustada)	-0,33	-0,44	-0,03
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,30 (0,53; -0,07)	-0,40 ² (-0,63; -0,17)	N/A ³
Porcentagem de pacientes atingindo A_{1c} < 7%	27,3	32,6	17,2
Glicemia em jejum (mg/dL)			
Linha de base (média)	169,54	158,55	160,90
Varição da linha de base (média ajustada)	-14,95	-11,71	0,54
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-15,31 (-28,46; -2,34)	-12,07 (-25,39; 1,08)	N/A ³
Peso Corporal			
Linha de base (média) em kg	90,5	90,2	92,7
% de variação da linha de base (média ajustada)	-1,2	-1,5	0,3
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-1,6 ² (-2,3; -0,8)	-1,8 ² (-2,6; -1,0)	N/A ³
Pressão Sistólica (mmHg)			
Linha de base (média)	135,9	136,7	132,1
Varição da linha de base (média ajustada)	-6,0	-6,4	-0,3
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-5,7 (-9,5; -1,9)	-6,1 (-10,0; -2,3)	N/A ³

¹ População de intenção de tratar usando a última observação no estudo antes da terapia de resgate glicêmico.

² p<0,001 comparado ao placebo.

³ N/A = não se aplica.

Análise integrada de pacientes com insuficiência renal moderada

Uma análise de uma população agrupada de pacientes (N=1085) com insuficiência renal moderada [eTFG na linha de base de 30 a < 60 mL/min/1,73m² (CrCl 30 a < 60 mL/min)], de quatro estudos controlados por placebo, foi conduzida para avaliar a variação da A_{1c} na linha de base e a variação percentual do peso corporal na linha de base nestes pacientes. Nesta análise, a eTFG média foi 48 mL/min/1,73m² [CrCl 48 mL/min] e semelhante entre todos os grupos de tratamentos. A maioria dos pacientes estava recebendo insulina e/ou sulfonilureia.

Esta análise demonstrou que INVOKANA® proporcionou melhora estatisticamente significativa (p<0,001) na A_{1c} e no peso corporal comparado ao placebo (Tabela 13). Um aumento na incidência de hipoglicemia foi observado nesta análise integrada, consistente com o aumento esperado da hipoglicemia quando um agente não associado com hipoglicemia é adicionado à insulina e/ou sulfonilureia (vide “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”).

Tabela 13. Análise integrada de quatro estudos clínicos Fase 3 em pacientes com insuficiência renal moderada¹

Parâmetro de Eficácia	INVOKANA [®] + AHA (se usado)		Placebo + AHA (se usado) N=382
	100 mg N=338	300 mg N=365	
A_{1c} (%)			
Linha de base (média)	8,10	8,10	8,01
Varição da linha de base (média ajustada)	-0,52	-0,62	-0,14
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,38 ² (-0,50; -0,26)	-0,47 ² (-0,59; -0,35)	N/A ³
Peso Corporal			
Linha de base (média) em kg	90,3	90,1	92,4
% de variação da linha de base (média ajustada)	-2,0	-2,4	-0,5
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-1,6 ² (-2,0; -1,1)	-1,9 ² (-2,3; -1,5)	N/A ³

¹ População de intenção de tratar usando a última observação no estudo antes da terapia de resgate glicêmico.

² p<0,001.

³ N/A = não se aplica.

Resultados cardiovasculares

O efeito de INVOKANA[®] sobre o risco cardiovascular em adultos com diabetes tipo 2 com doença cardiovascular estabelecida (CV) ou sob risco de doenças CV (dois ou mais fatores de risco CV) foi avaliado no Programa CANVAS (estudos CANVAS e CANVAS-R). Estes estudos foram multicêntricos, multi-nacionais, randomizados, de grupos paralelo duplo-cegos, com critérios similares de inclusão, exclusão e população de pacientes. Os estudos compararam o risco de apresentar um Evento Cardiovascular Adverso Maior (MACE) definido como o composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral (AVC) não fatal, entre INVOKANA[®] e placebo em um contexto de tratamento padrão de diabetes e doença cardiovascular aterosclerótica.

No CANVAS os indivíduos foram distribuídos aleatoriamente 1:1:1 para canagliflozina 100mg, canagliflozina 300mg ou placebo. No CANVAS-R, os indivíduos foram distribuídos aleatoriamente 1:1 para canagliflozina 100mg ou placebo correspondente e a titulação para 300mg foi permitida a critério do investigador (com base na tolerabilidade e necessidades glicêmicas) após a semana 13. Terapias concomitantes antidiabéticas e para a aterosclerose poderiam ser ajustadas a critério dos investigadores, para assegurar que os participantes fossem tratados de acordo com o tratamento padrão para essas doenças.

Um total de 10.134 pacientes foram tratados (4.327 no CANVAS e 5.807 no CANVAS-R, total de 4.344 distribuídos aleatoriamente para placebo e 5.790 para canagliflozina) e expostos por uma média de 149 semanas (expostos por uma média de 223 semanas no CANVAS e 94 semanas no CANVAS-R). O estado vital foi obtido para 99,6% dos indivíduos nos estudos. Aproximadamente 78% da população estudada era caucasiana, 13% era asiática e 3% era negra. A idade média foi de 63 anos e aproximadamente 64% eram do sexo masculino.

Todos os pacientes do estudo apresentavam diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlada na triagem (HbA_{1c} ≥ 7,0% a ≤ 10,5%). A HbA_{1c} média na linha de base era 8,2% e a duração média da diabetes era de 13,5 anos. Aproximadamente 31%, 21% e 18% dos pacientes relataram história progressiva de neuropatia, retinopatia e nefropatia, respectivamente. A função renal inicial foi normal ou levemente diminuída em 80% dos pacientes e moderadamente diminuída em 20% dos pacientes [média eTFG 77mL/min/1,73m² (CrCl 77 mL/min)]. Na linha de base, os pacientes foram tratados com um ou mais medicamentos antiabéticos, incluindo metformina (77%), insulina (50%) e sulfonilureia (43%).

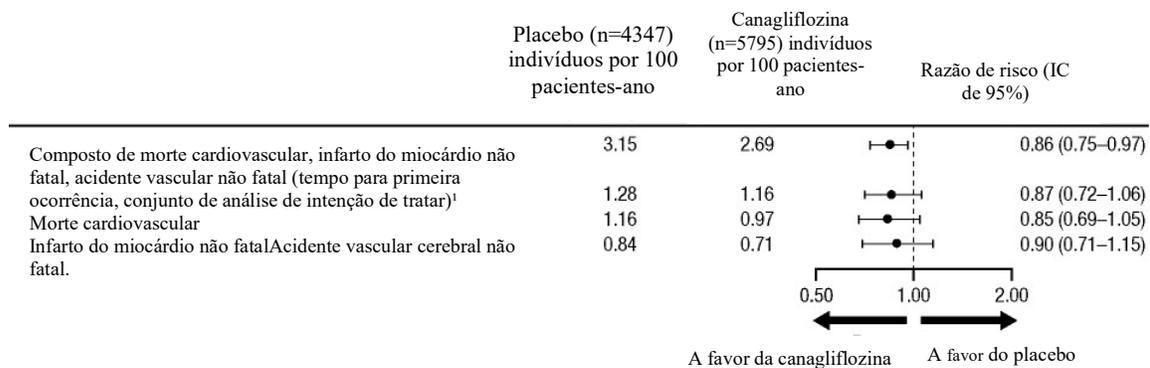
Sessenta e seis por cento dos indivíduos tinha história de doença cardiovascular estabelecida, com 56% com história de doença coronariana, 19% com doença cerebrovascular e 21% com doença vascular periférica; 14% tinham história de insuficiência cardíaca. Na linha de base, a pressão arterial sistólica média era de 137 mmHg, a pressão arterial diastólica média era de 78 mmHg, a LDL média era de 89 mg/dL, a HDL média era de 46 mg/dL e a proporção de albumina urinária média para creatinina (UACR) era de 115 mg/g. Na linha de base, aproximadamente 80% dos pacientes foram tratados com inibidores do sistema renina angiotensina, 54% com betabloqueadores, 13% com diuréticos de alça, 36% com outros diuréticos, 75% com estatinas e 74% com agentes antiplaquetários (principalmente aspirina).

O desfecho primário no Programa CANVAS foi o tempo para a primeira ocorrência de um MACE. A razão de risco (HR) de MACE em pacientes tratados com canagliflozina em comparação com o placebo e sua IC de 95% foi estimada usando um modelo de regressão de risco proporcional de Cox estratificado com estratificação por estudo e por doença cardiovascular estabelecida.

INVOKANA® reduziu significativamente o tempo até a primeira ocorrência do desfecho composto primário de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal (HR: 0,86; IC 95% 0,75; 0,97). Cada componente MACE contribuiu para o composto global, como mostrado na Figura 4. Os resultados para as doses de 100 mg e 300 mg de canagliflozina foram consistentes com os resultados para os grupos de dose combinados. A eficácia de **INVOKANA®** no MACE foi geralmente consistente entre os grandes subgrupos demográficos e de doenças, incluindo presença ou ausência de doença cardiovascular estabelecida.

Haviam 2.011 pacientes com eTFG 30 a <60 mL/min/1,73 m² [CrCl 30 a < 60 mL/min]. Os achados do MACE neste subgrupo foram consistentes com os achados gerais (ver Figura 04).

Figura 04: Efeito de tratamento para o desfecho composto primário e seus componentes



¹ Valor de p para superioridade (bicaudal) = 0,0158.

Com base no gráfico de Kaplan-Meier para a primeira ocorrência do MACE, mostrado abaixo, a redução no MACE no grupo da canagliflozina foi observada já na semana 26 e foi mantida ao longo do restante do estudo.

Figura 5: Tempo até a primeira ocorrência do MACE

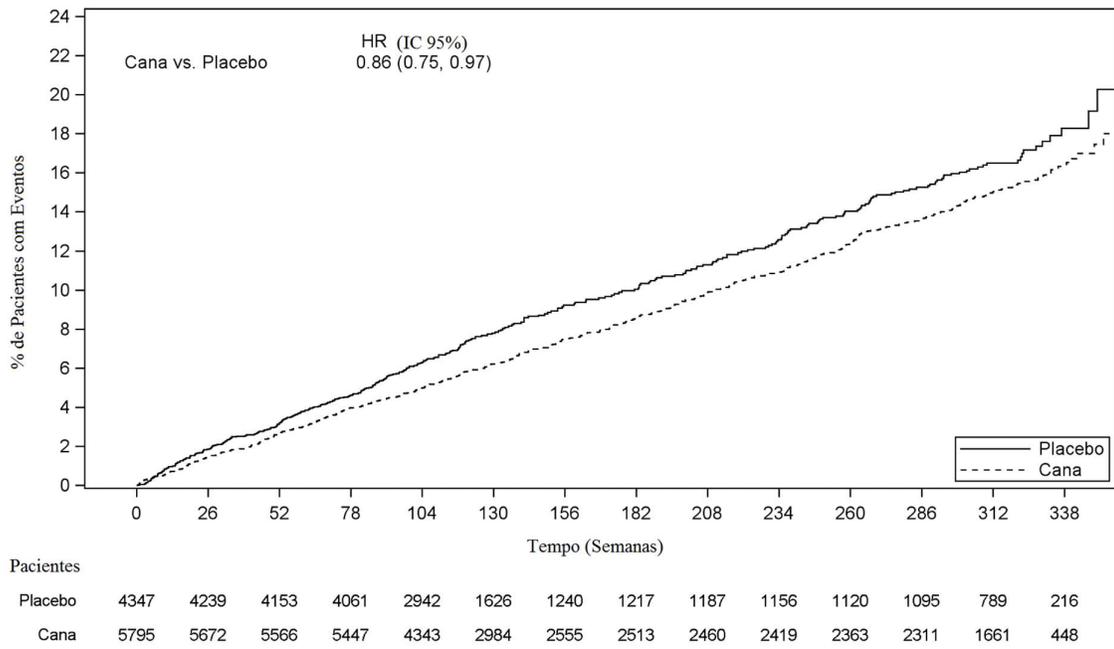
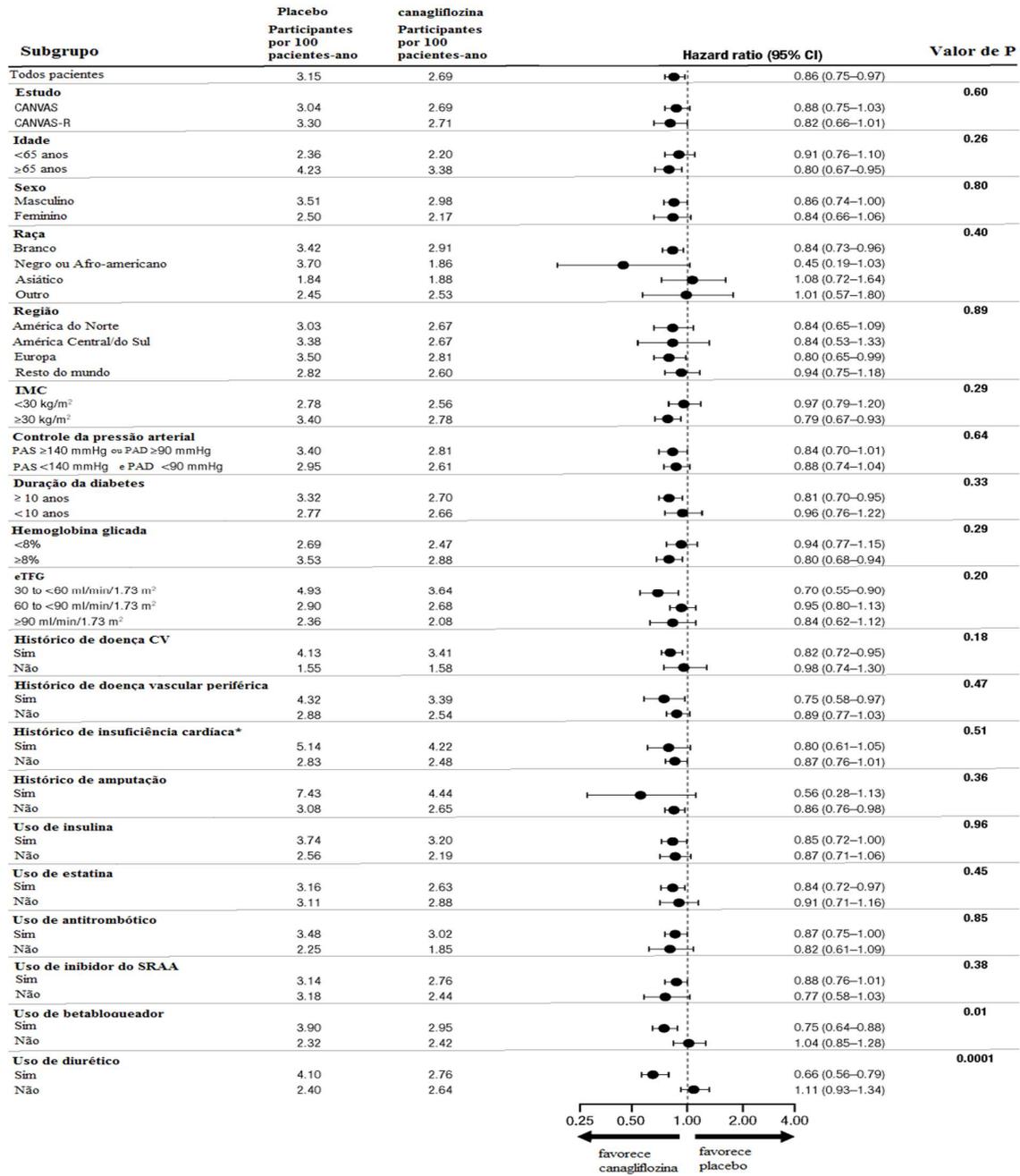


Figura 6: Efeitos da Canaglifozina no Resultado Cardiovascular Primário (MACE) em Subgrupos



NOTA: A figura acima apresenta os efeitos do MACE em vários subgrupos, a maioria das quais são características de linha de base e que foram pré-especificadas (exceto a insuficiência cardíaca, conforme observado pelo asterisco). Os intervalos de confiança de 95% (ICs) que são mostrados não levam em consideração quantas comparações foram feitas, nem refletem o efeito de um determinado fator após o ajuste de outros fatores. A aparente homogeneidade ou heterogeneidade entre os grupos não devem ser excessivamente interpretadas. O valor de $p < 0,05$ representa significância para a heterogeneidade do subgrupo.

Resultados Renais

O estudo clínico de avaliação da canagliflozina e eventos renais em pacientes diabéticos com nefropatia estabelecida (CREDENCE) avaliou os efeitos de **INVOKANA**[®] 100 mg em comparação com o placebo na progressão para doença renal em fase terminal (DRT), na duplicação da creatinina sérica e na morte de causa renal ou cardiovascular (CV) em adultos com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal diabética (DRD) com (eTFG) ≥ 30 a < 90 mL/min/1,73 m² [CrCl ≥ 30 a < 90 mL/min] e albuminúria (>300 a ≤ 5000 mg/g de creatinina), que estavam recebendo terapia padrão incluindo inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA). Este foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, dirigido a eventos, controlado por placebo, de grupos paralelos e com dois braços.

No CREDENCE, os pacientes foram randomizados 1:1 para **INVOKANA**[®] 100 mg ou placebo, e estratificados de acordo com a taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) de ≥ 30 a < 45 , ≥ 45 a < 60 , ≥ 60 a < 90 mL/min/1,73 m² [CrCl ≥ 30 a < 45 , ≥ 45 a < 60 , ≥ 60 a < 90 mL/min]. O tratamento com **INVOKANA**[®] 100 mg foi mantido até o início da diálise ou no caso de transplante renal.

Um total de 4.401 pacientes foram randomizados (2.199 randomizados para o placebo e 2.202 para **INVOKANA**[®] 100 mg). Quatro pacientes randomizados não receberam as doses, levando a um total de 4.397 pacientes (expostos em média por 115 semanas) nos grupos de análise no estudo e no tratamento. Os dados vitais foram obtidos em 99,9% dos pacientes ao longo do estudo. A maioria dos pacientes (67%) foram identificados como Brancos, 20% como Asiáticos e 5% como Negros; 32% de todos os pacientes eram de etnia Hispânica ou Latina. A média de idade foi de 63 anos e aproximadamente 66% eram homens.

A HbA_{1c} basal média era 8,3%, com 53,2% dos pacientes tendo HbA_{1c} basal média $\geq 8\%$ e a mediana basal de albumina/creatinina na urina de 927 mg/g. Os agentes anti-hiperglicêmicos (AAH) mais frequentemente utilizados no início foram insulina (65,5%), biguanidas (57,8%) e sulfoniluréias (28,8%). Quase todos os pacientes (99,9%) estavam em uso de iECA ou BRA na randomização. No início do estudo aproximadamente 92% dos pacientes usavam terapias cardiovasculares (não incluindo iECA/BRA), com aproximadamente 60% em uso de agentes antitrombóticos (incluindo aspirina) e 69% de estatinas.

A eTFG basal média era de 56,2 mL/min/1,73 m² [CrCl 56,2 mL/min] e aproximadamente 60% da população tinha eTFG basal de < 60 mL/min/1,73 m² [CrCl < 60 mL/min]. Os pacientes apresentavam duração média de diabetes de aproximadamente 16 anos. A proporção de pacientes com DCV prévia era de 50,4%; 14,8% tinham história prévia de insuficiência cardíaca. Embora toda a população tivesse nefropatia no início do estudo, aproximadamente 64% da população apresentava pelo menos 2 complicações microvasculares (ex.: nefropatia diabética e outra complicação microvascular).

O desfecho composto primário do estudo CREDENCE foi o tempo até a ocorrência da primeira DRT (definida como eTFG < 15 mL/min/1,73 m² [CrCl < 15 mL/min], início de diálise crônica ou transplante renal), de duplicação da creatinina sérica e de morte de causa renal ou cardiovascular.

INVOKANA[®] 100 mg reduziu significativamente o risco da ocorrência do desfecho composto primário de DRT, duplicação da creatinina sérica e morte de causa renal ou cardiovascular [p $<0,0001$; HR: 0,70; IC de 95%: 0,59, 0,82] (Figura 8). Além disso, cada componente individual foi consistente com os resultados gerais do desfecho composto primário, como mostrado na Figura 7. A eficácia de **INVOKANA**[®] 100 mg no desfecho composto primário foi, no geral, consistente entre os principais subgrupos demográficos e de doença, incluindo todos os três níveis de eTFG e pacientes com ou sem história de DCV.

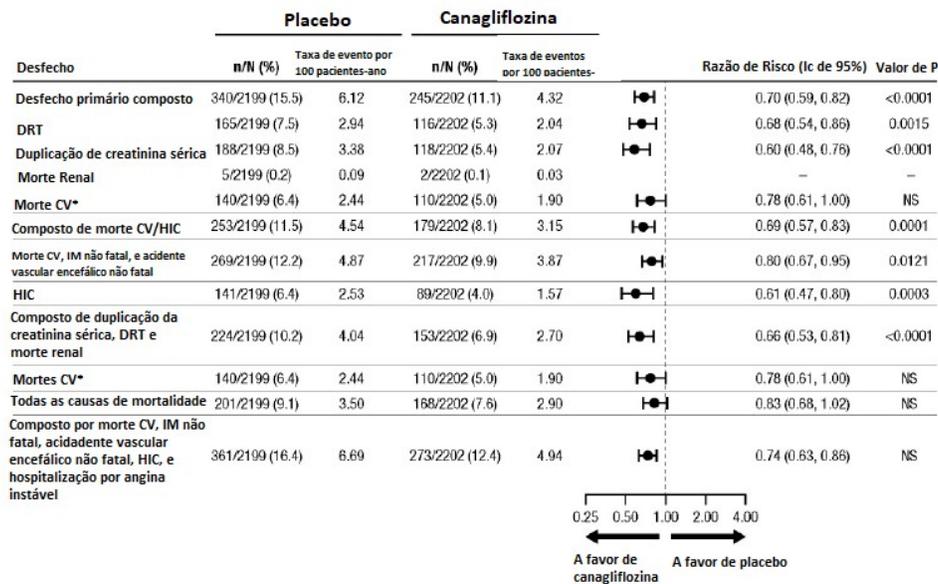
INVOKANA[®] 100 mg reduziu significativamente o risco dos seguintes desfechos secundários, conforme mostrado na Figura 7 abaixo: Desfecho composto de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca [HR: 0,69; IC de 95%: 0,57 a 0,83; p=0,0001]; MACE (Evento Adverso Cardiovascular Maior) (composto por IM não fatal, acidente vascular encefálico não fatal e morte cardiovascular) [HR:0,80;

IC de 95%: 0,67 a 0,95; p=0,0121], Hospitalização por insuficiência cardíaca [HR: 0,61; IC de 95%: 0,47 a 0,80; p=0,0003] e desfecho composto renal (composto por DRT, duplicação de creatinina sérica e morte de causa renal) [HR: 0,66; IC de 95%: 0,53 a 0,81; p < 0,0001].

Para os desfechos primários e secundários, a razão de risco (HR) nos pacientes tratados com **INVOKANA**[®] 100 mg comparado com placebo e seus ICs de 95% foram estimados utilizando-se o modelo de regressão estratificada de riscos proporcionais de Cox, sendo o tratamento uma variável explanatória e estratificada pela eTFG da triagem (≥ 30 a <45 , ≥ 45 a <60 , ≥ 60 a <90 mL/min/1,73m²) [CrCl ≥ 30 a <45 , ≥ 45 a <60 , ≥ 60 a <90 mL/min].

Figura 7: Efeito do tratamento nos desfechos compostos primários e secundários e seus componentes

Razão de risco de IC de 95% dos desfechos primários compostos e secundários (Análise de Intenção de tratamento)

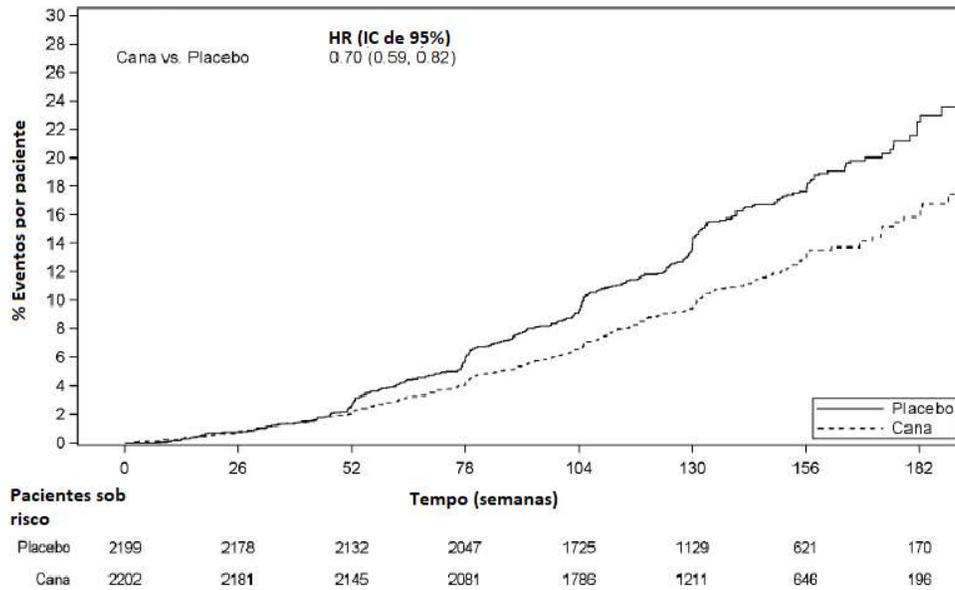


IC, intervalo de confiança; DRT, doença renal em fase terminal; CV, cardiovascular; NS, não significativo; HIC, Hospitalização por insuficiência cardíaca; IM, infarto do miocárdio.

*Morte CV é apresentada tanto como componente do desfecho composto primário como secundário e submetida a testes formais de hipóteses.

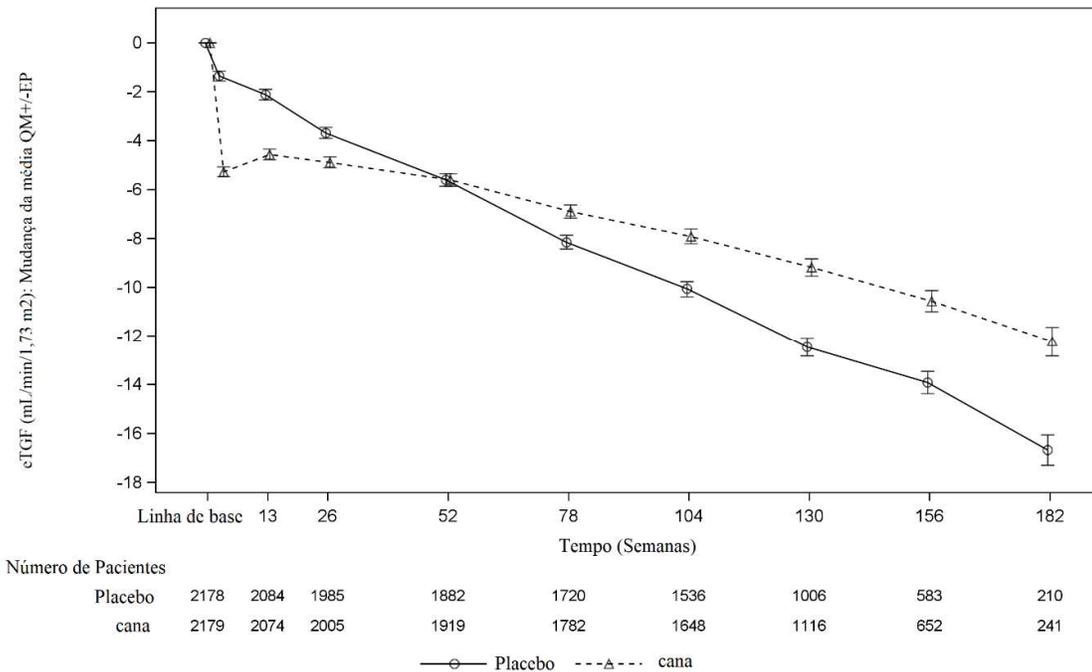
Baseado no gráfico de Kaplan-Meier do tempo até a primeira ocorrência do desfecho composto primário demonstrado abaixo, o efeito do tratamento tornou-se evidente a partir da Semana 52 com INVOKANA® 100 mg e manteve-se até o final do estudo.

Figura 8: CREDESCENCE: Tempo até a primeira ocorrência do desfecho composto primário



Conforme mostrado na Figura 9, a eTFG no grupo placebo demonstrou declínio progressivo linear ao longo do tempo; ao contrário, o grupo canagliflozina demonstrou um declínio abrupto na Semana 3 seguido por um declínio atenuado ao longo do tempo; após a Semana 52, a média dos quadrados mínimos (QM) de declínio da eTFG foi menor no grupo canagliflozina do que no grupo placebo, e o efeito do tratamento manteve-se até o final do tratamento.

Figura 9: Mudança na média QM da eTFG ao longo do tempo (conjunto de análise no tratamento) em relação ao basal



Comorbidades diabéticas

Pressão arterial

Em uma análise de quatro estudos (N=2313) de 26 semanas, controlados por placebo, foram observadas reduções médias na pressão sistólica, comparado com placebo, com **INVOKANA**[®] 100 mg (-3,9 mmHg), **INVOKANA**[®] 300 mg (-5,3 mmHg), e placebo (-0,1 mmHg), independente do uso de medicação anti-hipertensiva na linha de base. Nesta mesma população, houve um efeito menor na pressão diastólica, com variações médias de -2,1 mmHg com **INVOKANA**[®] 100 mg, -2,5 mmHg com **INVOKANA**[®] 300 mg e -0,3 mmHg com placebo, independente do uso de medicação anti-hipertensiva na linha de base. Não houve variação perceptível na frequência cardíaca.

Efeitos nos lipídeos

Em uma análise integrada de quatro estudos de 26 semanas, controlados por placebo, pacientes com diabetes tipo 2 tratados com ambas as doses de **INVOKANA**[®] apresentaram níveis séricos aumentados de colesterol total, LDL-C e HDL-C (lipoproteína de alta densidade de colesterol) comparado com pequenas variações com placebo, enquanto que os níveis séricos de triglicérides diminuíram em comparação ao placebo (Tabela 14). Na Semana 26, a relação LDL-C/HDL-C apresentou variação mínima comparada à linha de base nos três grupos de tratamento. De maneira semelhante às variações de não-HDL-C, o número de partículas de apolipoproteína B e LDL-C (medido no estudo de monoterapia e de 26 semanas de terapia combinada com metformina) aumentou em menor extensão comparada com as variações do LDL-C (vide “Reações Adversas”).

Tabela 14. Efeito de **INVOKANA**[®] nas medidas de lipídeos em quatro estudos de 26 semanas, controlados por placebo ¹

	INVOKANA [®] 100 mg (N=833)	INVOKANA [®] 300 mg (N=834)	Placebo (N=646)
Colesterol Total			

Tabela 14. Efeito de INVOKANA® nas medidas de lipídeos em quatro estudos de 26 semanas, controlados por placebo¹

	INVOKANA® 100 mg (N=833)	INVOKANA® 300 mg (N=834)	Placebo (N=646)
Linha de base média (mediana) em mg/dL	189,10 (186,00)	186,00 (182,91)	191,80 (188,32)
Varição na média (mediana) dos quadrados mínimos em mg/dL	3,87 (3,87)	6,96 (8,12)	-0,77 (-1,55)
% de variação na média (mediana) dos quadrados mínimos do colesterol total	3,4 (2,0)	5,2 (4,7)	0,9 (-0,8)
LDL-C			
Linha de base média (mediana) em mg/dL	106,73 (105,96)	104,41 (102,09)	109,44 (105,96)
Varição na média (mediana) dos quadrados mínimos em mg/dL	2,32 (1,93)	5,80 (5,80)	-2,32 (-1,93)
% de variação na média (mediana) dos quadrados mínimos do LDL-C	5,7 (2,0)	9,3 (6,0)	1,3 (-2,3)
HDL-C			
Linha de base média (mediana) em mg/dL	46,02 (44,08)	46,40 (44,86)	45,24 (44,08)
Varição na média (mediana) dos quadrados mínimos em mg/dL	3,48 (3,09)	4,25 (4,25)	1,16 (1,93)
% de variação na média (mediana) dos quadrados mínimos do HDL-C	9,4 (7,8)	10,3 (9,6)	4,0 (3,5)
Não-HDL-C			
Linha de base média (mediana) em mg/dL	143,08 (139,21)	139,60 (136,12)	146,56 (143,08)
Varição na média (mediana) dos quadrados mínimos em mg/dL	-0,00 (-0,39)	2,71 (3,09)	-2,32 (-3,09)
% de variação na média (mediana) dos quadrados mínimos do não-HDL-C	2,2 (-0,3)	4,3 (2,0)	0,7 (-2,4)
Relação LDL-C/HDL-C			
Linha de base média (mediana)	2,5 (2,4)	2,4 (2,3)	2,5 (2,4)
Varição na média (mediana) dos quadrados mínimos em mg/dL	-3,87 (-3,87)	-3,87 (-3,7)	-7,33 (-3,87)
% de variação na média (mediana) dos quadrados mínimos da relação	-1,4 (-5,2)	0,8 (-2,1)	-0,8 (-6,5)
Triglicérides			
Linha de base média (mediana) em mmol/L	2,06 (1,73)	2,04 (1,70)	2,10 (1,85)
Varição na média (mediana) dos quadrados mínimos em mmol/L	-0,11 (-0,10)	-0,22 (-0,13)	-0,00 (-0,03)
% de variação na média (mediana) dos quadrados mínimos das triglicérides	2,4 (-6,0)	0,0 (-9,2)	7,6 (-2,2)

¹ Em monoterapia ou terapia combinada com metformina, metformina e sulfonilureia, e metformina e pioglitazona

Pacientes com HbA_{1c} > 10% a ≤ 12% na linha de base

Um subestudo de pacientes com HbA_{1c} > 10% a ≤ 12% na linha de base com canagliflozina em monoterapia resultou em reduções a partir da linha de base na HbA_{1c} de -2,13% e -2,56% para 100 mg e 300 mg de canagliflozina, respectivamente.

Glicemia em jejum

Em quatro estudos controlados por placebo, o tratamento com INVOKANA® em monoterapia ou em combinação com um ou dois anti-hiperglicemiantes orais resultou em variações médias na glicemia em jejum na linha de base de -21,61 mg/dL a -34,22 mg/dL para

INVOKANA® 100 mg e -34,22 mg/dL a -43,22 mg/dL para INVOKANA® 300 mg, respectivamente, em relação ao placebo. Estas reduções foram mantidas durante o período de tratamento e próximas do máximo após o primeiro dia de tratamento.

Glicose pós-prandial

Usando um teste padronizado de tolerância de refeição mista, a glicose pós-prandial foi medida em três estudos clínicos controlados por placebo, em monoterapia ou combinação com um ou dois anti-hiperglicemiantes orais. A administração de INVOKANA® resultou em reduções na variação média da glicose pós-prandial da linha de base, em relação ao placebo, de -27,02 mg/dL a -48,63 mg/dL para INVOKANA® 100 mg e -37,82 mg/dL a -63,04 mg/dL para INVOKANA® 300 mg, respectivamente, devido às reduções na concentração de glicose pré-refeição e excursões reduzidas da glicose pós-prandial.

Função da célula beta

Os estudos clínicos em um subgrupo de pacientes com diabetes tipo 2 (N=297) tratados com INVOKANA® durante 26 semanas indicam melhora na função da célula beta com base em medidas como avaliação do modelo de homeostasia para a função da célula beta (HOMA2-%B) e aumento da taxa de secreção de insulina com o teste de tolerância de refeição mista.

Hospitalizações por insuficiência cardíaca

Em um estudo de desfecho cardiovascular de longo prazo, os indivíduos tratados com INVOKANA® apresentaram menor risco de hospitalização por insuficiência cardíaca em comparação com aqueles tratados com placebo.

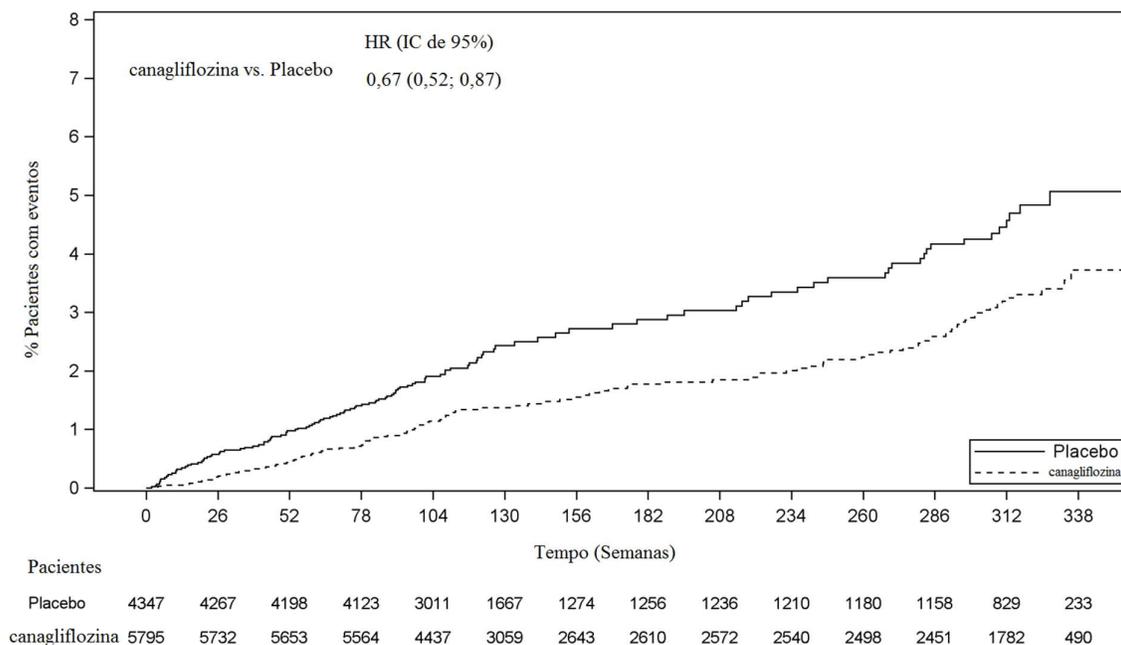
Tabela 15: Efeito de tratamento para hospitalizações por insuficiência cardíaca e composto de morte cardiovascular ou hospitalizações por insuficiência cardíaca

	Placebo N=4.347 Taxa de eventos por 100 pacientes-ano	INVOKANA® N=5.795 Taxa de eventos por 100 pacientes-ano	Razão de risco vs vs placebo (IC de 95%)
Hospitalizações por insuficiência cardíaca (tempo para primeira ocorrência, conjunto de análise de intenção de tratar)	0,87	0,55	0,67 (0,52; 0,87) ¹
Composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca (tempo para a primeira ocorrência, conjunto de análise de intenção de tratar)	2,08	1,63	0,78 (0,67;0,91) ²

¹ p=0,0021; valor nominal

² p=0,0019; valor nominal

Figura 9: Tempo para a primeira ocorrência de hospitalização por insuficiência cardíaca



Referências bibliográficas:

1. Canagliflozin (CANA), a Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Improves Glycemic Control and Reduces Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes (T2D) Inadequately Controlled With Metformin (MET) and Sulfonylurea (SU). Wilding J, Mathieu C, Vercruyse F, Usiskin K, Deng L, Canovatchel W. Diabetes. 2012;61(suppl 1). Abstract 1022-P.
2. Canagliflozin, a Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Improves Glycemic Control and Lowers Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Diet and Exercise. Stenlöf K, Cefalu WT, Alba M, Usiskin K, Zhao Y, Canovatchel W. Diabetes. 2012;61(suppl 1). Abstract 81-OR.
3. Treatment with Canagliflozin (CANA), a Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitor, for 26 Weeks Improves Indices of Beta-cell Function (BCF). Polidori D, Zhao Y, Alba M, Ferrannini E. Diabetes. 2012;61(suppl 1). Abstract 1032-P.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O cotransportador 2 de sódio e glicose (SGLT2), expressado nos túbulos proximais renais, é responsável pela maior parte da reabsorção da glicose filtrada do lúmen tubular. Os pacientes com diabetes mostraram reabsorção renal elevada da glicose que pode contribuir para as concentrações elevadas persistentes de glicose. A canagliflozina é um inibidor oral ativo da SGLT2. Através da inibição da SGLT2, a canagliflozina reduz a reabsorção da glicose filtrada e reduz o limiar renal para a glicose (RT_G), e, assim, aumenta a excreção de glicose na urina, reduzindo as concentrações elevadas de glicose no plasma através desse mecanismo independente da insulina em pacientes com diabetes tipo 2. A excreção aumentada de glicose na urina com a inibição da SGLT2 também se traduz em diurese osmótica, e o efeito diurético leva à redução da pressão arterial sistólica; o aumento da excreção da glicose na urina resulta em perda de calorias e, portanto, redução do peso corporal, como foi demonstrado nos estudos em pacientes com diabetes tipo 2.

A ação de canagliflozina em aumentar a excreção de glicose na urina através da diminuição direta da glicemia é independente da insulina. Foi observada melhora no modelo de avaliação da homeostasia para a função da célula beta (célula beta HOMA) e melhora na resposta da secreção de insulina pela célula beta a um desafio de refeição variada em estudos clínicos com INVOKANA®.

Nos estudos Fase 3, a administração de 300 mg de canagliflozina antes da refeição forneceu redução maior na excursão da glicose pós-refeição comparado à dose de 100 mg. Este efeito com a dose de 300 mg de canagliflozina pode ser devido, em parte, à inibição local da SGLT1 intestinal (um co-transportador importante da glicose no intestino) relacionada com as altas concentrações passageiras de canagliflozina no lúmen intestinal antes da absorção do medicamento (a canagliflozina é um inibidor de baixa potência da SGLT1). Os estudos não mostraram má absorção da glicose com a canagliflozina.

A canagliflozina aumenta a oferta de sódio para o túbulo distal, bloqueando a reabsorção de glicose e de sódio dependentes do SGLT2, aumentando, então, o *feedback* tubuloglomerular, que está associado à redução da pressão intraglomerular e à diminuição da hiperfiltração em modelos pré-clínicos de diabetes e em estudos clínicos, com potencial para um efeito protetor renal. Como se sabe que o mecanismo de proteção renal pela canagliflozina ocorre no nível do néfron individual e independentemente do controle da glicemia (que é um efeito agregado dos néfrons funcionais), seria de se esperar que o efeito na prevenção da deterioração da função renal fosse observado mesmo em pacientes com função renal comprometida.

Efeitos farmacodinâmicos

Após doses orais únicas e múltiplas de canagliflozina em pacientes com diabetes tipo 2, foram observadas diminuições dose-dependentes da RT_G e aumentos na excreção da glicose na urina. A partir de um valor inicial de RT_G de aproximadamente 234,23 mg/dL, supressão máxima da RT_G média de 24 horas foi observada em estudos Fase 1 com a dose diária de 300 mg para aproximadamente 72,07 a 90,09 mg/dL em pacientes com diabetes tipo 2, sugerindo um risco baixo para hipoglicemia induzida pelo tratamento. As reduções na RT_G levaram a um aumento de excreção de glicose na urina em pacientes com diabetes tipo 2 tratados com 100 mg ou 300 mg de canagliflozina, variando de 77 a 119 g/dia nos estudos de Fase 1; a excreção de glicose na urina observada traduz para uma perda de 308 a 476 kcal/dia. As reduções em RT_G e os aumentos na excreção de glicose na urina foram mantidos durante um período de tratamento de 26 semanas em pacientes com diabetes tipo 2. Foram observadas elevações moderadas (geralmente < 400 – 500 mL) no volume diário de urina que atenuaram ao longo de vários dias de administração. A excreção de ácido úrico na urina aumentou transitoriamente pela canagliflozina (aumentou em 19% em comparação com a linha de base no Dia 1 e, então, reduziu para 6% no Dia 2 e 1% no Dia 13).

Isso foi acompanhado por uma redução sustentada na concentração de ácido úrico sérico de aproximadamente 20%.

Em um estudo de dose única em pacientes com diabetes tipo 2, o tratamento com 300 mg antes de uma refeição mista retardou a absorção intestinal da glicose e reduziu a glicose pós-prandial através de mecanismo renal e não renal.

Eletrofisiologia cardíaca

Em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com comparador ativo, cruzado em 4 vias, 60 indivíduos saudáveis receberam uma dose oral única de 300 mg de canagliflozina, 1200 mg de canagliflozina (4 vezes a dose máxima recomendada), moxifloxacina e placebo. Não foram observadas alterações significativas do intervalo QTc com a dose recomendada de 300 mg ou com a dose de 1200 mg. Nesta dose de 1200 mg, o pico de concentração plasmática foi aproximadamente 1,4 vezes o pico da concentração no estado de equilíbrio, depois de uma dose de 300 mg uma vez ao dia.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da canagliflozina é essencialmente semelhante entre indivíduos saudáveis e pacientes com diabetes tipo 2. Após a administração de dose oral única de 100 mg e 300 mg em indivíduos saudáveis, a canagliflozina foi rapidamente absorvida, com pico de concentração plasmática (T_{max} mediana) ocorrendo em 1 a 2 horas após a administração. A C_{max} plasmática e a ASC da canagliflozina aumentaram de maneira proporcional à dose de 50 mg a 300 mg. A meia-vida terminal aparente ($t_{1/2}$), expressa como média \pm desvio padrão, foi $10,6 \pm 2,13$ horas e $13,1 \pm 3,28$ horas para as doses de 100 mg e 300 mg, respectivamente. O estado de equilíbrio foi alcançado depois de 4 a 5 dias de administração de 100 a 300 mg de canagliflozina uma vez ao dia. A canagliflozina não exibe farmacocinética dependente do tempo e se acumulou no plasma até 36% depois de doses múltiplas de 100 mg e 300 mg.

Absorção

A biodisponibilidade oral absoluta da canagliflozina é aproximadamente 65%. A coadministração com uma refeição de alto teor de gordura com canagliflozina não teve efeito na farmacocinética da canagliflozina; portanto, **INVOKANA**[®] pode ser tomado com ou sem alimentos. No entanto, com base no potencial para reduzir as excursões da glicemia pós-prandial devido ao retardo na absorção intestinal da glicose, recomenda-se que **INVOKANA**[®] seja tomado, de preferência, antes da primeira refeição do dia (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Distribuição

O volume de distribuição médio da canagliflozina no estado de equilíbrio foi 83,5 L depois de infusão intravenosa única em indivíduos saudáveis, sugerindo distribuição extensa para os tecidos. A canagliflozina está amplamente ligada às proteínas no plasma (99%), principalmente à albumina. A ligação à proteína é independente das concentrações plasmáticas da canagliflozina. A ligação à proteína não é alterada de forma significativa em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Metabolismo

A O-glicuronidação é a principal via metabólica de eliminação para a canagliflozina, que sofre, principalmente, glicuronidação pela UGT1A9 e UGT2B4 para dois metabólitos O-glicuronídeos inativos. Foram observadas elevações na ASC de canagliflozina (26% e 18%) em pacientes portando o alelo UGT1A9*3 e o alelo UGT2B4*2, respectivamente. Essas elevações na exposição de canagliflozina são não consideradas clinicamente relevantes. O metabolismo da canagliflozina mediado pela CYP3A4 (oxidativo) é mínimo (aproximadamente 7%) em seres humanos.

Eliminação

Após a administração de uma dose oral única de [¹⁴C]-canagliflozina em indivíduos saudáveis, 41,5%, 7,0%, e 3,2% da dose radioativa administrada foram recuperados nas fezes como canagliflozina, um metabólito hidroxilado e um metabólito O-glicuronídeo, respectivamente. A circulação enterohepática da canagliflozina foi insignificante.

Aproximadamente 33% da dose radioativa administrada foi excretada na urina, principalmente como metabólitos O-glicuronídeos (30,5%). Menos de 1% da dose foi excretado na urina como canagliflozina inalterada. A depuração renal para as doses de 100 mg e 300 mg variou de 1,30 a 1,55 mL/min.

A canagliflozina é um medicamento de depuração baixa, com depuração sistêmica média de aproximadamente 192 mL/min em indivíduos saudáveis após administração intravenosa.

Populações especiais

Insuficiência renal

Um estudo aberto, de dose única avaliou a farmacocinética de 200 mg de canagliflozina em indivíduos com graus variáveis de comprometimento renal [classificado usando a fórmula de Modificação da Dieta na Doença Renal (MDRD)-eTFG] comparado aos indivíduos saudáveis. O estudo incluiu 3 pacientes com função renal normal (eTFG ≥ 90 mL/min/1,73m² [CrCl ≥ 90 mL/min]), 10 pacientes com insuficiência renal leve (eTFG = 60 a < 90 mL/min/1,73m² [CrCl 60 a < 90 mL/min]), 9 pacientes com insuficiência renal moderada (eTFG = 30 a < 60 mL/min/1,73m² [CrCl 30 a < 60 mL/min]) e 10 pacientes com insuficiência renal grave (eTFG = 15 a < 30 mL/min/1,73m² [CrCl 15 a < 30 mL/min]) assim como 8 indivíduos com doença renal terminal em hemodiálise.

A $C_{máx}$ da canagliflozina era moderadamente aumentada em 13%, 29% e em 29% em indivíduos com falência renal leve, moderada e severa, respectivamente, mas não em pacientes em hemodiálise. Em comparação aos indivíduos saudáveis, a ASC plasmática da canagliflozina aumentou em aproximadamente 17%, 63% e 50% em pacientes com insuficiência renal leve, moderada e grave, respectivamente, mas foi semelhante para indivíduos com doença renal terminal e indivíduos saudáveis (vide “Posologia e Modo de Usar”, “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”). A remoção da canagliflozina por hemodiálise foi insignificante.

Insuficiência hepática

Em relação aos indivíduos com função hepática normal, as razões da média geométrica para C_{max} e ASC_{∞} da canagliflozina foram de 107% e 110%, respectivamente, em indivíduos com Child-Pugh classe A (insuficiência hepática leve) e de 96% e 111%, respectivamente, em indivíduos com Child-Pugh classe B (insuficiência hepática moderada) após a administração de uma dose única de 300 mg de canagliflozina.

Estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas. Não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Não há experiência clínica em pacientes com insuficiência hepática Child-Pugh classe C (grave) e, portanto, o uso de INVOKANA® não é recomendado nesta população de pacientes.

Idosos (65 anos de idade ou mais)

A idade não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética da canagliflozina, com base em uma análise da farmacocinética da população (vide “Posologia e Modo de Usar”, “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”).

Crianças (menores de 18 anos de idade)

Um estudo pediátrico de Fase 1 examinou a farmacocinética e a farmacodinâmica da canagliflozina em crianças e adolescentes ≥ 10 a <18 anos de idade com diabetes mellitus tipo 2 que estavam em dose estável de metformina. As respostas farmacocinéticas e farmacodinâmicas observadas foram consistentes com as encontradas em indivíduos adultos. A segurança e a eficácia de INVOKANA® na população pediátrica não foram estabelecidas.

Outras populações

Não é necessário ajustar a dose com base no sexo, raça/etnia ou índice de massa corporal. Estas características não tiveram efeito clinicamente significativo na farmacocinética da canagliflozina baseado na análise da farmacocinética da população.

Dados não clínicos

Os dados pré-clínicos não revelaram nenhum risco particular para seres humanos, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade para a reprodução e o desenvolvimento. Um estudo em ratos juvenis nos quais foram administradas a canagliflozina a partir do Dia 21 pós-natal até o Dia 90 não demonstrou aumento da sensibilidade comparado aos efeitos observados em ratos adultos.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

A canagliflozina não aumenta a incidência de tumores em camundongos machos e fêmeas de um estudo de dois anos com doses de 10, 30 e 100 mg/kg. A dose mais elevada de 100 mg/kg forneceu até 14 vezes a dose clínica de 300 mg com base na exposição da ASC (área sob a curva). A canagliflozina aumentou a incidência de tumores nas células de Leydig nos testículos de ratos machos em todas as doses testadas (10, 30 e 100 mg/kg); a menor dose de 10 mg/kg é aproximadamente 1,5 vezes a dose clínica de 300 mg com base na exposição da ASC. As maiores doses de canagliflozina (100 mg/kg) em ratos machos e fêmeas aumentou a incidência de feocromocitomas e tumores nos túbulos renais; com base na exposição da ASC, o nível de efeito não observável (NOEL) de 30 mg/kg/dia para feocromocitomas e tumores renais tubulares é aproximadamente 4,5 vezes a exposição dose clínica diária de 300 mg.

Com base em estudos pré-clínicos e clínicos de mecanismos, os tumores de células de Leydig, tumores nos túbulos renais e feocromocitomas são considerados como específicos aos ratos. A indução de tumores nos túbulos renais e feocromocitomas em ratos parece ser causada por má absorção de carboidratos como uma consequência da atividade inibitória intestinal de SGLT1 de canagliflozina no intestino dos ratos; estudos

clínicos de mecanismo não demonstraram má absorção de carboidratos em seres humanos com doses de canagliflozina de até 2 vezes a dose máxima clínica recomendada.

Os tumores de células de Leydig estão associados com um aumento do hormônio luteinizante (LH), que é um mecanismo conhecido de formação de tumores de células de Leydig em ratos. Em um estudo clínico de 12 semanas, o LH não estimulado não aumentou em machos tratados com canagliflozina.

A canagliflozina não foi mutagênica com ou sem ativação metabólica no ensaio de Ames. A canagliflozina foi mutagênica no ensaio in vitro de linfoma em camundongo porém não sem ativação metabólica. A canagliflozina não foi mutagênica ou clastogênica em um ensaio in vivo de micronúcleos orais em ratos e um ensaio Comet in vivo oral em ratos.

Toxicologia reprodutiva

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, a canagliflozina administrada a ratas fêmeas a partir do Dia 6 de gestação ao Dia 20 da lactação resultou em diminuição dos pesos corporais na prole de machos e fêmeas nas doses tóxicas maternas > 30 mg/kg/dia (exposições \geq 5,9 vezes a exposição humana à canagliflozina na dose humana máxima recomendada). A toxicidade materna estava limitada à diminuição do ganho de peso corporal.

Fertilidade

Em estudos com ratos, a canagliflozina não teve efeitos adversos no desenvolvimento embrionário precoce, acasalamento e fertilidade até a dose mais elevada de 100 mg/kg (até 19 vezes a dose clínica de 300 mg com base na exposição ASC).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou aos excipientes da fórmula (vide “Reações Adversas”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

A segurança e a eficácia de **INVOKANA**[®] em pacientes com diabetes tipo 1 não foi estabelecida. O uso de **INVOKANA**[®] deve ser evitado nesses pacientes.

INVOKANA[®] não deve ser usado para o tratamento de cetoacidose diabética.

INVOKANA[®] não deve ser usado com o objetivo de diminuir a glicemia ou reduzir MACE em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e com eTFG < 45 mL/min/1,73m² (CrCl < 45 mL/min).

Cetoacidose diabética

Pacientes com história de cetoacidose diabética foram excluídos dos estudos clínicos. **INVOKANA**[®] deve ser usado com precaução em doentes com história de cetoacidose diabética.

Casos raros de cetoacidose diabética, incluindo casos de risco de vida e fatais, foram relatados na vigilância pós-comercialização em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2 tratados com inibidores de SGLT2, incluindo a canagliflozina.

Diabetes mellitus tipo 1

Existe um risco aumentado de cetoacidose diabética em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 que tomam **INVOKANA**[®]. Em um estudo clínico de 18 semanas (N = 351), a cetoacidose diabética foi relatada em 5,1% (6/117), 9,4% (11/117) e 0,0% (0/117) dos pacientes tratados com **INVOKANA**[®] 100 mg, **INVOKANA**[®] 300 mg, e placebo, respectivamente. Os eventos de cetoacidose diabética necessitaram de hospitalização

em 12 pacientes. Cinco desses pacientes apresentaram valores de glicose no sangue inferior a 13,9 mmol/L [250 mg/dL]. Condições concomitantes (por exemplo, infecção, cessação da terapia com insulina) conhecidas por aumentar o risco de desenvolvimento de cetoacidose diabética foram identificadas na maioria dos pacientes.

Diabetes mellitus tipo 2

Foi relatada cetoacidose diabética em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com o uso de **INVOKANA**[®]. No programa de desenvolvimento clínico, incluindo os dois estudos cardiovasculares de longo prazo, eventos adversos de cetoacidose diabética foram relatados em 0,2% (17/11.078) dos pacientes tratados com **INVOKANA**[®], a maioria dos quais foram hospitalizados. Cetoacidose diabética também foi relatada durante a vigilância pós-comercialização e ocorreu em pacientes com valores de glicose no sangue inferior a 13,9 mmol/L [250 mg/dL] (vide “Reações Adversas”).

Portanto, em pacientes com diabetes tipo 2 que apresentam acidose metabólica, um diagnóstico de cetoacidose diabética deve ser considerado, mesmo quando os níveis de glicose no sangue estejam inferiores a 13,9 mmol/L [250 mg/dL]. Pacientes em tratamento com **INVOKANA**[®] devem ser testados para cetonas quando apresentam sinais e sintomas de acidose metabólica, tais como dificuldade em respirar, náuseas, vômitos, dor abdominal, sensação de confusão, hálito com cheiro frutado e fadiga ou sonolência incomum, a fim de prevenir o diagnóstico tardio e para assegurar o manejo adequado do paciente.

Em pacientes com diabetes tipo 2 com cetoacidose diabética, o tratamento com **INVOKANA**[®] deve ser interrompido imediatamente. Interrompa temporariamente o tratamento com **INVOKANA**[®] em pacientes com diabetes tipo 2 que são hospitalizados para procedimentos cirúrgicos maiores ou doenças graves e agudas. O monitoramento da cetoacidose diabética é recomendado nesses pacientes. Com base na meia-vida da canagliflozina, a glicosúria pode persistir por mais tempo do que o esperado e a cetoacidose diabética pode ser prolongada após descontinuação de **INVOKANA**[®] em alguns pacientes (vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas”). O tratamento com **INVOKANA**[®] pode ser reiniciado quando a condição do paciente estiver estabilizada.

Amputação dos membros inferiores

Em estudos clínicos de longo prazo de **INVOKANA**[®] em pacientes com diabetes tipo 2 com doença cardiovascular estabelecida (DCV) ou com pelo menos dois fatores de risco para DCV, **INVOKANA**[®] foi associado a aumento no risco de amputação de membro inferior versus placebo (0,63 vs 0,34 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente) e esse aumento ocorreu principalmente nos dedos do pé e porção média do pé (vide “Reações Adversas”). No estudo clínico de acompanhamento de longo prazo em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal diabética, não se observou diferença no risco de amputações de membro inferior nos pacientes tratados com **INVOKANA**[®] 100mg em relação ao placebo. Como um mecanismo subjacente não foi estabelecido, os fatores de risco, além dos fatores de risco gerais, para a amputação são desconhecidos.

Antes de iniciar **INVOKANA**[®], considere fatores no histórico do paciente que possam predispor a necessidade de amputações, como histórico de amputação prévia, doença vascular periférica, neuropatia e úlceras do pé diabético. Como medidas de precaução, deve-se considerar o acompanhamento cauteloso dos pacientes com maior risco de eventos de amputação e aconselhar os pacientes sobre a importância do cuidado preventivo rotineiro dos pés e manter a hidratação adequada. Também pode ser considerada a interrupção do tratamento com **INVOKANA**[®] em pacientes que desenvolverem eventos que possam preceder a amputação, como úlcera cutânea em extremidade inferior, infecção, osteomielite ou gangrena.

Volume intravascular reduzido

Devido ao seu mecanismo de ação, **INVOKANA**[®] aumenta excreção pela urina da glicose e induz a diurese osmótica, que pode reduzir o volume intravascular. Pacientes mais susceptíveis a reações adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido (por exemplo, tontura postural, hipotensão ortostática, ou hipotensão) incluem pacientes fazendo uso de diuréticos de alça, pacientes com insuficiência renal moderada, e pacientes ≥ 75 anos de idade (vide “Posologia e Modo de Usar” e “Reações Adversas”).

Em estudos clínicos de **INVOKANA**[®], controlados por placebo, aumentos das reações adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido foram mais comuns com a dose de 300 mg e ocorreram com maior frequência nos primeiros três meses (vide “Reações Adversas”). Devido ao volume intravascular reduzido, geralmente pequenos aumentos médios dose-dependentes da creatinina sérica e diminuições concomitantes da

taxa de filtração glomerular (eTFG) foram observados nas primeiras seis semanas após o início do tratamento com **INVOKANA**[®]. Em pacientes suscetíveis a maiores reduções no volume intravascular, conforme descrito anteriormente, diminuições maiores na eTFG (> 30%) foram observadas algumas vezes, que posteriormente melhoraram, e raramente foi necessária interrupção do tratamento com **INVOKANA**[®] (vide “Reações Adversas”).

Os pacientes devem ser orientados para relatar os sintomas relacionados ao volume intravascular reduzido. Estas reações adversas levaram, com pouca frequência, à descontinuação de **INVOKANA**[®] e foram frequentemente controladas com a modificação do esquema posológico para diminuição da pressão arterial (incluindo os diuréticos), mantendo o tratamento com **INVOKANA**[®]. Em pacientes com depleção do volume, recomenda-se a correção desta condição antes de iniciar o tratamento com **INVOKANA**[®]. A função renal deve ser avaliada antes do início do tratamento com **INVOKANA**[®]. Recomenda-se monitoramento mais frequente da função renal em pacientes com uma eTFG < 60 mL/min/1,73 m² (CrCl < 60 mL/min).

Hipoglicemia na terapia combinada com outros agentes anti-hiperglicemiantes

Quando usado isolado ou como terapia combinada com agentes anti-hiperglicemiantes não associados com hipoglicemia, **INVOKANA**[®] mostrou baixa incidência de hipoglicemia. A insulina e os secretagogos de insulina, como a sulfonilureia, sabidamente causam hipoglicemia. Quando **INVOKANA**[®] foi usado como terapia combinada com insulina ou um secretagogo de insulina (por exemplo: sulfonilureia) houve aumento da incidência de hipoglicemia em relação ao placebo.

Portanto, para diminuir o risco de hipoglicemia, a redução da dose de insulina ou do secretagogo de insulina deve ser considerada (vide “Posologia e Modo de Usar” e “Reações Adversas”).

Fasciíte necrosante do períneo (gangrena de Fournier)

Relatos de fasciíte necrosante do períneo (gangrena de Fournier), uma infecção necrosante muito rara, mas grave e de potencial risco à vida, que requer intervenção cirúrgica urgente, foram identificados na vigilância pós-comercialização em pacientes com diabetes mellitus recebendo inibidores de SGLT2, incluindo **INVOKANA**[®]. Casos foram relatados em mulheres e homens. Resultados sérios incluíram hospitalização, múltiplas cirurgias e morte.

Pacientes tratados com **INVOKANA**[®] que apresentam dor ou sensibilidade, eritema ou edema na região genital ou perineal, juntamente com febre ou mal-estar, devem ser avaliados para fasciíte necrosante. Em caso de suspeita, iniciar tratamento imediatamente com antibióticos de amplo espectro e, se necessário, debridamento cirúrgico. Descontinuar **INVOKANA**[®], monitorar de perto os níveis de glicose no sangue e oferecer terapia alternativa apropriada para o controle glicêmico.

Infecções genitais micóticas

Consistente com o mecanismo de inibição de SGLT2 com excreção aumentada de glicose na urina, foram relatados em estudos clínicos candidíase vulvovaginal em mulheres e balanite ou balanopostite em homens (vide “Reações Adversas”). Homens e mulheres com histórico de infecções micóticas genitais eram mais susceptíveis a desenvolver uma infecção. Balanite ou balanopostite ocorreram principalmente em homens não circuncidados; foram relatadas também ocorrências de fimose. Em uma análise combinada de 10 estudos clínicos controlados, a taxa de incidência de circuncisão foi de 0,38 eventos por 100 pacientes/ano de exposição em pacientes do sexo masculino não circuncidados tratados com canagliflozina. A maioria das infecções micóticas genitais foram tratadas com terapias antifúngicas tópicas, tanto as prescritas pelo médico, quanto as vendidas sem prescrição médica, durante o tratamento com **INVOKANA**[®].

Intolerância à lactose

Os comprimidos revestidos de **INVOKANA**[®] apresentam lactose em sua formulação. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de Lapp para lactase, ou que apresentam má absorção de glicose-galactose não devem utilizar este medicamento.

Exercício físico

Exercício físico de intensidade moderada e de longa duração é conhecido por aumentar o risco de hipoglicemia e de desidratação em pacientes com diabetes fazendo uso de medicações anti-hiperglicemiantes, especialmente em pacientes mais velhos. Em pacientes com eventos de hipoglicemia, o exercício físico foi eventualmente identificado como um fator de risco associado, mas foi relatado com menor frequência em pacientes utilizando INVOKANA® (canagliflozina) quando comparado ao grupo controle.

Aumento de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C)

Ocorrem aumentos de LDL-C relacionados à dose com o uso de INVOKANA®.

Deve-se realizar o monitoramento de LDL-C e utilizar um tratamento padrão após o início do uso de INVOKANA®.

Gravidez, lactação e fertilidade

Gravidez

Não há estudos adequados e controlados em mulheres gestantes. Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à toxicidade reprodutiva (vide “Dados não clínicos”). Durante a gravidez, considerar terapias alternativas apropriadas, especialmente durante o segundo e terceiro trimestre. INVOKANA® deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto.

Lactação

Os dados de farmacodinâmica/toxicologia disponíveis em animais mostraram excreção da canagliflozina no leite. Não se sabe se canagliflozina é excretada no leite humano. Um risco para o lactente não pode ser excluído. Uma decisão deve ser tomada no sentido de descontinuar a lactação ou de descontinuar o tratamento com INVOKANA®, levando-se em consideração o benefício da lactação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher (vide “Dados não clínicos”).

Fertilidade

O efeito da canagliflozina sobre a fertilidade não foi estudado em seres humanos. Não foram observados efeitos na fertilidade em estudos em animais (vide “Resultados de Eficácia”).

Este medicamento pertence à categoria de gravidez C, logo, não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

A canagliflozina não tem influência conhecida sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, os pacientes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando INVOKANA® é usado como terapia combinada com insulina ou um secretagogo de insulina, e para o risco elevado de reações adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido, como vertigem postural (vide “Posologia e Modo de Usar”, “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Avaliação in vitro das interações

O metabolismo de canagliflozina ocorre principalmente via conjugação de glucuronídeo pela UDP-glucuronosiltransferase 1A9 (UGT1A9) e 2B4 (UGT2B4).

Em estudos in vitro, a canagliflozina não inibiu as enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ou CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 do citocromo P450, tão pouco induziu as CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 em concentrações maiores que as terapêuticas. A canagliflozina inibiu fracamente as enzimas CYP3A4 in vitro, entretanto, baseado em um estudo clínico, não foi observada interação clínica relevante. Portanto, não é esperado que a canagliflozina altere a depuração metabólica de medicamentos coadministrados que são metabolizados por essas enzimas.

A canagliflozina é um substrato da glicoproteína-P (P-gp), e inibe o transporte de digoxina mediado pela glicoproteína-P com baixa potência.

Avaliação in vivo das interações

Estudos de interação medicamentosa específica foram conduzidos para investigar os efeitos de inibidores ou indutores das enzimas metabolizadoras de medicamentos UGT1A9 e UGT2B4 e transportadores P-gp e MRP2 na farmacocinética da canagliflozina, e também para avaliar os efeitos da canagliflozina na farmacocinética da digoxina, um substrato da P-gp.

Efeitos de outros medicamentos na canagliflozina

Em estudos clínicos, foram avaliados os efeitos de outros medicamentos sobre a canagliflozina. Ciclosporina, hidroclorotiazida, contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel), metformina, e probenecida não apresentam efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética de canagliflozina.

Rifampicina: A coadministração com rifampicina, um indutor não seletivo de diversas enzimas UGT e transportadores de medicamentos incluindo UGT1A9, UGT2B4, P-gp e MRP2, diminuiu a exposição à canagliflozina. Estas diminuições na exposição à canagliflozina podem diminuir a eficácia. Se for necessário administrar um indutor combinado destas UGTs e sistemas de transporte de medicamentos [como a rifampicina, fenitoína, barbitúricos, fenobarbital, ritonavir, carbamazepina, efavirenz, Erva de São João (*Hypericum perforatum*)] com INVOKANA®, recomenda-se monitorar a HbA_{1c} em pacientes recebendo INVOKANA® 100 mg uma vez ao dia, com possível aumento da dose para 300 mg uma vez ao dia, se controle glicêmico adicional por necessário. Em pacientes com eTFG de 45 a < 60 mL/min/1,73 m² (CrCl 45 a < 60 mL/min), tomando 100 mg de INVOKANA® e que estão recebendo terapia concomitante com um indutor da enzima UGT e que requerem controle glicêmico adicional, deve ser considerado tratamento com outros anti-hiperglicemiantes.

Tabela 16: Efeito de medicamentos coadministrados na exposição sistêmica da canagliflozina

Medicamento coadministrado	Dose do medicamento coadministrado ¹	Dose de canagliflozina ¹	Razão da Média Geométrica (Razão Com e Sem o Medicamento Coadministrado) Sem Efeito = 1,0	
			ASC ² (90% IC)	C _{máx} (90% IC)
Não é necessário ajustar a dose de INVOKANA® com:				
Ciclosporina	400 mg	300 mg uma vez ao dia por 8 dias	1,23 (1,19; 1,27)	1,01 (0,91; 1,11)
etinilestradiol e levonorgestrel	0,03 mg de etinilestradiol e 0,15 mg de levonorgestrel	200 mg uma vez ao dia por 6 dias	0,91 (0,88; 0,94)	0,92 (0,84; 0,99)
hidroclorotiazida	25 mg uma vez ao dia por 35 dias	300 mg uma vez ao dia por 7 dias	1,12 (1,08; 1,17)	1,15 (1,06; 1,25)

Metformina	2000 mg	300 mg uma vez ao dia por 8 dias	1,10 (1,05; 1,15)	1,05 (0,96; 1,16)
Probenecida	500 mg duas vezes ao dia por 3 dias	300 mg uma vez ao dia por 17 dias	1,21 (1,16; 1,25)	1,13 (1,00; 1,28)
Rifampicina	600 mg uma vez ao dia por 8 dias	300 mg	0,49 (0,44; 0,54)	0,72 (0,61; 0,84)

¹ Dose única exceto se indicado de outra forma.

² ASC_{inf} para medicamentos administrados em dose única e ASC_{24h} para medicamentos administrados em doses múltiplas.

Efeitos da canagliflozina em outros medicamentos

Em estudos sobre interação conduzidos em pacientes saudáveis, a canagliflozina no estado de equilíbrio não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética da metformina, de contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel), gliburida, sinvastatina, paracetamol, hidroclorotiazida ou varfarina.

Digoxina: A combinação de 300 mg de canagliflozina uma vez ao dia por 7 dias com uma dose única de 0,5 mg de digoxina seguido de 0,25 mg ao dia por 6 dias resultou em um aumento de 20% na ASC e aumento de 36% na C_{máx} de digoxina, possivelmente devido a uma interação no nível de P-gp. Os pacientes tratados com digoxina ou outros glicosídeos cardíacos (por exemplo, digitoxina), devem ser monitorados adequadamente.

Tabela 17: Efeito da canagliflozina na exposição sistêmica de medicamentos coadministrados

Medicamento coadministrado	Dose do medicamento coadministrado ¹	Dose de canagliflozina ¹	Razão da Média Geométrica (Razão Com e Sem o Medicamento Coadministrado)		
			Sem Efeito = 1,0		
			ASC ² (90% CI)	C _{máx} (90% CI)	
Não é necessário ajustar a dose do medicamento coadministrado:					
digoxina	0,5 mg uma vez ao dia no primeiro dia seguido por 0,25 mg uma vez ao dia por 6 dias	300 mg uma vez ao dia durante 7 dias	digoxina	1,20 (1,12; 1,28)	1,36 (1,21; 1,53)
etinilestradiol e levonorgestrel	0,03 mg de etinil - estradiol e 0,15 mg de levonorgestrel	200 mg uma vez ao dia durante 6 dias	etinilestradiol	1,07 (0,99; 1,15)	1,22 (1,10; 1,35)
			levonorgestrel	1,06 (1,00; 1,13)	1,22 (1,11; 1,35)
gliburida	1,25 mg	200 mg uma vez ao dia durante 6 dias	gliburida	1,02 (0,98; 1,07)	0,93 (0,85; 1,01)
			3-cis-hidroxi-gliburida	1,01 (0,96; 1,07)	0,99 (0,91; 1,08)
			4-trans-hidroxi-gliburida	1,03 (0,97; 1,09)	0,96 (0,88; 1,04)
hidroclorotiazida	25 mg uma vez ao dia por 35 dias	300 mg uma vez ao dia durante 7 dias	hidroclorotiazida	0,99 (0,95; 1,04)	0,94 (0,87; 1,01)
metformina	2000 mg	300 mg uma vez ao dia durante 8 dias	metformina	1,20 (1,08; 1,34)	1,06 (0,93; 1,20)
paracetamol	1000 mg	300 mg duas vezes ao dia durante 25 dias	paracetamol	1,06 ³ (0,98; 1,14)	1,00 (0,92; 1,09)

sinvastatina	40 mg	300 mg uma vez ao dia durante 7 dias	sinvastatina	1,12 (0,94; 1,33)	1,09 (0,91; 1,31)
			sinvastatina ácida	1,18 (1,03; 1,35)	1,26 (1,10; 1,45)
varfarina	30 mg	300 mg uma vez ao dia durante 12 dias	(R)-varfarina	1,01 (0,96; 1,06)	1,03 (0,94; 1,13)
			(S)-varfarina	1,06 (1,00; 1,12)	1,01 (0,90; 1,13)
			INR	1,00 (0,98; 1,03)	1,05 (0,99; 1,12)

¹ Dose única exceto se indicado de outra forma.

² ASC_{inf} para medicamentos administrados como dose única e ASC_{24h} para medicamentos administrados como doses múltiplas.

³ ASC_{0-12h}.

Interferência em testes laboratoriais

Teor de 1,5-AG

Aumentos na excreção urinária de glicose com o uso de **INVOKANA**[®] pode diminuir de forma equivocada os níveis de 1,5-anidroglicitol (1,5-AG) e tornar as medições de 1,5-AG não confiáveis durante a avaliação do controle glicêmico. Portanto, o teste de 1,5-AG não deve ser utilizado para a avaliação do controle glicêmico em pacientes fazendo uso de canagliflozina. Para mais detalhes, é aconselhável que se entre em contato com o fabricante específico do teste de 1,5-AG.

Avaliações laboratoriais de urina

Devido ao seu mecanismo de ação, pacientes fazendo uso de **INVOKANA**[®] irão apresentar teste positivo para glicose na urina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar **INVOKANA**[®] em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

INVOKANA[®] 100 mg é um comprimido amarelo em formato de cápsula.

INVOKANA[®] 300 mg é um comprimido branco em formato de cápsula.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos com 18 anos de idade ou mais

A dose recomendada de **INVOKANA**[®] é de 100 mg ou 300 mg uma vez ao dia. Vide Tabela 18 para as recomendações de dose baseadas na taxa de filtração glomerular estimada (eTFG). A dose de 300 mg pode ser considerada para pacientes com uma eTFG ≥ 60 mL/min/1,73m² (CrCl ≥ 60 mL/min), que necessitam de maior controle glicêmico e que apresentam baixo risco de reações adversas associadas ao volume intravascular reduzido com o tratamento com **INVOKANA**[®] (vide “Advertências e Precauções”).

A dose inicial de 100 mg uma vez ao dia deve ser administrada em pacientes fazendo uso de diuréticos de alça e em pacientes ≥ 75 anos de idade. Em pacientes com evidência de volume intravascular reduzido, recomenda-se a correção desta condição antes do início do tratamento com **INVOKANA**[®]. Para estes pacientes que estão tolerando 100 mg de **INVOKANA**[®] e que necessitam de maior controle glicêmico, a dose pode ser aumentada para 300 mg de **INVOKANA**[®] (vide “Advertências e Precauções”).

Quando **INVOKANA**[®] é usado como terapia combinada com insulina ou um secretagogo de insulina, como a sulfonilureia, uma dose menor de insulina ou do secretagogo de insulina pode ser considerada para reduzir o risco de hipoglicemia (vide “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”).

Tabela 18a: Recomendação de dose para Controle Glicêmico e/ou Redução de Evento Adverso Cardiovascular Maior (MACE) em pacientes com DCV

eTFG (mL/min/1,73 m ²) ou CrCl (mL/min)	Recomendação de dose (diária)
≥ 60	Iniciar com 100 ou 300 mg uma vez por dia. Em pacientes que toleraram 100 mg e que requerem controle glicêmico adicional, a dose pode ser aumentada para 300 mg uma vez ao dia.
45 a < 60	Utilizar 100 mg uma vez ao dia apenas.
< 45	INVOKANA [®] não deve ser iniciado. O uso não é recomendado com eTFG persistentemente < 45 mL/min/1,73 m ² .

Tabela 18b: Recomendação de dose para Doença Renal Diabética com Albuminúria*:

eTFG (mL/min/1,73 m ²) ou CrCl (mL/min)	Recomendação de dose (diária)
30 a < 90	Utilizar 100 mg uma vez ao dia apenas.
< 30	A dose de 100 mg pode ser continuada mas não deve ser iniciada. [‡]

* > 300 a ≤ 5000 mg/g de creatinina

[‡] No estudo CREDENCE, o tratamento com INVOKANA[®] 100 mg foi mantido em pacientes até início de diálise ou no caso de transplante renal.

Modo de usar

INVOKANA[®] deve ser administrado por via oral uma vez ao dia, de preferência antes da primeira refeição do dia (vide “Propriedades Farmacocinéticas”). Os comprimidos devem ser ingeridos por inteiro.

Conduta em caso de esquecimento de dose

Se houver esquecimento de uma dose, ela deve ser tomada assim que o paciente se lembrar. No entanto, o dobro da dose não deve ser tomado no mesmo dia.

Populações especiais

População pediátrica (< 18 anos de idade)

A segurança e a eficácia de INVOKANA[®] não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

Pacientes idosos

Em pacientes com idade de 75 anos ou mais, a dose inicial de INVOKANA[®] é de 100 mg uma vez ao dia. Deve-se levar em consideração a função renal e o risco de depleção de volume (vide “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo deste item, são apresentadas as reações adversas. As reações adversas são eventos adversos considerados razoavelmente associados ao uso da canagliflozina, com base na avaliação abrangente da informação disponível sobre eventos adversos. Uma relação causal com canagliflozina não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um produto não podem ser comparadas diretamente com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

A segurança de INVOKANA[®] (canagliflozina) foi avaliada em 22.645 pacientes com diabetes tipo 2, incluindo 13.278 pacientes tratados com INVOKANA[®] e 9.367 pacientes tratados com comparador em 15 estudos clínicos Fase 3 e 4, duplo-cegos e controlados. No total de 10.134 pacientes foram tratados em dois estudos cardiovasculares dedicados, com duração média de exposição de 149 semanas (223 semanas no estudo CANVAS e 94 semanas no estudo CANVAS-R) e 8.114 pacientes foram tratados em 12 estudos clínicos de Fase 3 e 4, duplo-cegos e controlados, acompanhados em média por 49 semanas. Nos resultados de um estudo renal dedicado, um total de 4.397 pacientes com doença renal diabética tiveram exposição média à droga de 115 semanas e duração média de acompanhamento de 136 semanas.

As análises de segurança foram conduzidas em pacientes que receberam INVOKANA[®] em monoterapia ou como terapia combinada com outros agentes anti-hiperglicemiantes. INVOKANA[®] foi avaliado como monoterapia em um estudo controlado por placebo, de 26 semanas de duração, o qual incluiu um subestudo de tratamento ativo em pacientes com hiperglicemia mais grave [HbA_{1c} (A_{1c}) > 10 e ≤ 12%]. Cinco estudos

controlados por placebo ou por ativo investigaram **INVOKANA**[®] como terapia combinada com outros agentes anti-hiperglicemiantes: dois com metformina (26 semanas e 52 semanas), dois com metformina e sulfonilureia (26 e 52 semanas) e um com metformina e pioglitazona (26 semanas). Dois estudos controlados por placebo investigaram o uso de **INVOKANA**[®] combinado com o esquema atual de tratamento do diabetes, um em pacientes mais velhos e um em pacientes com insuficiência renal moderada. Estudos cardiovasculares foram finalizados em pacientes com diabetes tipo 2; análises de segurança foram conduzidas para investigar **INVOKANA**[®] como terapia combinada com sulfonilureia e com insulina.

A avaliação primária da segurança e da tolerabilidade foi conduzida em uma análise agrupada (N=2313) de quatro estudos clínicos controlados por placebo de 26 semanas (monoterapia e terapia combinada com metformina, metformina e sulfonilureia e metformina e pioglitazona), as reações adversas mais comumente relatadas durante o tratamento ($\geq 5\%$) foram candidíase vulvovaginal, infecção do trato urinário, e poliúria ou polaciúria. Nestes estudos, as reações adversas que levaram à descontinuação de $\geq 0,5\%$ de todos os pacientes tratados com **INVOKANA**[®] foram candidíase vulvovaginal (0,7% do sexo feminino) e balanite ou balanopostite (0,5% do sexo masculino). Análises adicionais de segurança (incluindo dados de longo prazo) do programa inteiro da canagliflozina (estudos controlados por placebo e por ativo) foram conduzidas para avaliar os eventos adversos relatados a fim de identificar as reações adversas.

A Tabela 19 apresenta uma lista das reações adversas relatadas em $\geq 2\%$ dos pacientes tratados com **INVOKANA**[®] nos quatro estudos clínicos controlados com placebo, de 26 semanas, agrupados (N=2313).

Tabela 19. Reações adversas de quatro estudos clínicos de 26 semanas, controlados por placebo, agrupados¹ relatadas em $\geq 2\%$ dos pacientes tratados com **INVOKANA[®]**

Classe de Sistema Orgânico Reação Adversa	INVOKANA [®] 100 mg N=833 %	INVOKANA [®] 300 mg N=834 %	Placebo N=646 %
Distúrbios Gastrointestinais			
Constipação	15 (1,8)	19 (2,3)	6 (0,9)
Náusea	18 (2,2)	19 (2,3)	10 (1,5)
Sede ²	23 (2,8)	19 (2,3)	1 (0,2)
Distúrbios Renais e Urinários			
Poliúria ou polaciúria ³	44 (5,3)	38 (4,6)	5 (0,8)
Infecção do trato urinário ⁴	49 (5,9)	36 (4,3)	26 (4,0)
Distúrbios do Sistema Reprodutivo e de Mamas			
Balanite ou balanopostite ⁵	17 (4,2)	15 (3,7)	2 (0,6)
Candidíase vulvovaginal ⁶	44 (10,4)	49 (11,4)	10 (3,2)

¹ Inclui monoterapia e terapia combinada com metformina, metformina e sulfonilureia e metformina e pioglitazona.

² Sede inclui os termos Sede (1,3%, 1,9%, 0,2%) com incidências para **INVOKANA**[®] 100 mg, **INVOKANA**[®] 300 mg e placebo, respectivamente, e inclui também os termos boca seca e polidipsia com incidências <1% em qualquer grupo de tratamento.

³ Poliúria ou polaciúria inclui os termos poliúria (0,7%, 1,4%, 0,0%) e polaciúria (4,2%, 3,1%, 0,6%) com incidências para **INVOKANA**[®] 100 mg, **INVOKANA**[®] 300 mg e placebo, respectivamente e inclui, também, os termos aumento do débito urinário, urgência miccional e noctúria com incidências <1% em qualquer grupo de tratamento.

⁴ Infecção do trato urinário inclui o termo infecção do trato urinário (5,5%, 4,1%, 4,0%) com incidências para **INVOKANA**[®] 100 mg, **INVOKANA**[®] 300 mg e placebo, respectivamente e inclui, também, os termos cistite, infecção renal e urosepse com incidências <1% em qualquer grupo de tratamento. Não houve desequilíbrio entre **INVOKANA**[®] 100 mg, **INVOKANA**[®] 300 mg e placebo para infecção renal ou urosepse.

⁵ Balanite ou balanopostite inclui os termos balanite (2,2%, 1,7%, 0,0%) e balanopostite (1,0%, 0,7%, 0,3%) com incidências para **INVOKANA**[®] 100 mg, **INVOKANA**[®] 300 mg e placebo, respectivamente, e inclui também os termos balanite por *Candida* e infecção genital fúngica com incidências < 1% em qualquer grupo de tratamento.

⁶ Candidíase vulvovaginal inclui os termos candidíase vulvovaginal (1,6%, 2,8%, 1,0%), infecção micótica vulvovaginal (5,9%, 5,3%, 1,3%), vulvovaginite (1,9%, 1,6%, 0,0%) e infecção vaginal (1,2%, 1,6%, 0,6%) com incidências para **INVOKANA**[®] 100 mg,

INVOKANA® 300 mg e placebo, respectivamente e inclui, também, vulvite e infecção fúngica genital com incidências <1% em qualquer grupo de tratamento.

Outras reações adversas em estudos clínicos de **INVOKANA®** que ocorreram em taxa < 2% em estudos controlados com placebo foram reações adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido (vertigem postural, hipotensão ortostática, hipotensão, desidratação e síncope), erupção cutânea, e urticária.

O tipo e a frequência das reações adversas comuns observadas no programa de segurança cardiovascular dedicado e no estudo de desfechos renais dedicado com seguimento de longo prazo foram consistentes com os listados na Tabela 19.

Descrição das reações adversas selecionadas

Cetoacidose diabética

Cetoacidose diabética foi identificada como uma reação adversa durante a vigilância pós-comercialização. Em uma revisão dos dados do programa de desenvolvimento clínico da diabetes mellitus tipo 2, as taxas de incidência de eventos adversos adjudicados como cetoacidose diabética foram 0,06 (0,2%, 17/11.078) e 0,02 (0,1%, 4/7.170) por 100 pacientes-ano de acompanhamento com **INVOKANA®** doses combinadas e comparador, respectivamente. Dos 17 pacientes em tratamento com **INVOKANA®**, 4 (3 em **INVOKANA®** 100 mg e 1 em **INVOKANA®** 300 mg) foram diagnosticados com diabetes autoimune (diabetes auto-imune latente da idade adulta [LADA] ou diabetes tipo 1) ou tiveram teste positivo para anticorpos GAD65 enquanto nenhum paciente com comparador foi diagnosticado com diabetes autoimune, e 16 dos 17 pacientes estavam recebendo terapia com insulina (o uso de insulina foi desconhecido em um paciente). Os valores de glicose no sangue em 13 pacientes em tratamento com **INVOKANA®** em torno do tempo de internação variou de 19,3 mmol/L [347 mg/dL] a 31,7 mmol/L [571 mg/dL]. Quatro pacientes apresentaram valores de glicose no sangue variando de 8,2 mmol/L [148 mg/dL] para 17,8 mmol/L [320 mg/dL] (vide “Advertências e Precauções”).

Em um estudo de desfecho renal de longo prazo em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal diabética, as taxas de incidência de eventos adjudicados de CAD foram 0,21 (0,5%, 12/2.200) e 0,03 (0,1%, 2/2.197) por 100 pacientes-ano de seguimento com **INVOKANA®** 100 mg e placebo, respectivamente; dos 14 pacientes com CAD, 8 (7 com canagliflozina 100 mg e 1 com placebo) tinham eTFG antes do tratamento de 30 a < 45 mL/min/1,73 m² [CrCl 30 a < 45 mL / min].

Amputação de membros inferiores

Em pacientes com diabetes tipo 2 com doença cardiovascular estabelecida ou pelo menos dois fatores de risco para doença cardiovascular, **INVOKANA®** associou-se a risco aproximadamente 2 vezes maior de amputação de membros inferiores, conforme observado no Programa Integrado CANVAS composto por CANVAS e CANVAS-R, dois grandes estudos de longo prazo, randomizados, controlados por placebo, avaliando 10.134 pacientes. O desequilíbrio ocorreu já nas primeiras 26 semanas de terapia. Pacientes em CANVAS e CANVAS-R foram seguidos por uma média de 5,7 e 2,1 anos, respectivamente. Independentemente do tratamento com **INVOKANA®** ou placebo, o risco de amputação foi maior em pacientes com antecedentes basais de amputação prévia, doença vascular periférica e neuropatia. O risco de amputação dos membros inferiores não foi dependente da dose. Os resultados de amputação para o Programa Integrado CANVAS são mostrados na Tabela 20.

Não houve diferença no risco de amputação de membro inferior associado ao uso de **INVOKANA®** 100 mg em relação ao placebo (1,2 vs 1,1 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente [HR: 1,11; IC de 95% 0,79, 1,56]) no CREDENCE, um estudo de desfecho renal de longo prazo com 4.397 pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal diabética (vide “Advertências e Precauções” e “Resultados de Eficácia”).

Em outros estudos de diabetes tipo 2 com **INVOKANA®**, que incluíram uma população diabética geral de 8.114 pacientes, não houve diferença no risco de amputação de membro inferior em relação ao controle.

Tabela 20: Análise Integrada de Amputações em CANVAS E CANVAS-R

	Placebo N = 4344	INVOKANA® N = 5790
Número total de indivíduos com eventos, n (%)	47 (1.1)	140 (2.4)
Taxa de incidência (por 100 indivíduos-ano)	0.34	0.63
Taxa de Risco (IC 95%) vs. placebo		1.97 (1.41, 2.75)
Amputação Menor, n (%) *	34/47 (72.3)	99/140 (70.7)
Amputação Maior, n (%) †	13/47 (27.7)	41/140 (29.3)

Nota: A incidência é baseada no número de pacientes com pelo menos uma amputação e não com o número total de eventos de amputações. O acompanhamento de um paciente é calculado a partir do Dia 1 até a primeira data do evento de amputação. Alguns pacientes tiveram mais de uma amputação. A porcentagem de amputações menores e maiores é baseada na amputação de nível mais alto para cada paciente.

* Dedo do pé e antepé

† Tornozelo, abaixo do joelho e acima do joelho

Dos indivíduos que tiveram um evento de amputação, o dedo do pé e antepé foram os locais mais frequentes (71%) em ambos os grupos de tratamento (vide Tabela 20). Amputações múltiplas (algumas envolvendo ambos os membros inferiores) foram observadas com pouca frequência e em proporções similares em ambos os grupos de tratamento.

Infecções dos membros inferiores, úlceras no pé diabético, doença arterial periférica e gangrena foram os eventos médicos mais comuns associados à necessidade de amputação em ambos os grupos de tratamento (vide “Advertências e Precauções”).

Volume intravascular reduzido

Na análise agrupada dos quatro estudos de 26 semanas, controlados por placebo, a incidência de todas as reações adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido (por exemplo, vertigem postural, hipotensão ortostática, hipotensão, desidratação e síncope) foi 1,2% para **INVOKANA®** 100 mg, 1,3% para **INVOKANA®** 300 mg e 1,1% para o placebo. A incidência com o tratamento com **INVOKANA®** nos dois estudos controlados por ativo foi semelhante aos comparadores.

Em um dos estudos clínicos de longo prazo de desfecho cardiovascular dedicado (CANVAS), em que os pacientes eram, geralmente, idosos e com maior prevalência de comorbidades, as taxas de incidência de reações adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido foram 2,34% com **INVOKANA®** 100 mg, 2,87% com **INVOKANA®** 300 mg, e 1,85% com placebo, eventos por 100 pacientes-ano de exposição.

Para avaliar os fatores de risco para estas reações adversas, uma análise agrupada maior (N=12.441) de pacientes de 13 estudos Fase 3 e 4 controlados, incluindo ambas as doses de **INVOKANA®**, foi conduzida. Nesta análise agrupada, os pacientes tratados com diurético de alça, pacientes com insuficiência renal moderada (eTFG = 30 a < 60 mL/min/1,73 m²) (CrCl 30 a < 60 mL/min), e pacientes com idade de 75 anos ou mais tiveram incidências mais altas destas reações adversas. Para os pacientes tratados com diuréticos de alça, as taxas de incidência foram 4,98% com **INVOKANA®** 100 mg e 5,67% com **INVOKANA®** 300 mg, comparado a 4,15% eventos por 100 pacientes-ano de exposição no grupo controle. Para pacientes com uma eTFG < 60 mL/min/1,73 m² (CrCl < 60 mL/min) na linha de base, as taxas de incidência foram 5,24% com **INVOKANA®** 100 mg e 5,35% com **INVOKANA®** 300 mg comparado a 3,11 eventos por 100 pacientes-ano de exposição no grupo controle. Em pacientes com idade de 75 anos ou mais, as taxas de incidência foram 5,27% com **INVOKANA®** 100 mg e 6,08% com **INVOKANA®** 300 mg comparado a 2,41% eventos por 100 pacientes-ano de exposição no grupo controle (vide “Posologia e Modo de Usar”, “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinéticas – Populações especiais”).

No estudo de desfecho cardiovascular e na análise agrupada mais ampla, bem como no estudo dedicado a desfechos renais, as descontinuações devido às reações adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido e reações adversas graves relacionadas ao volume intravascular reduzido não sofreram aumento com o uso de **INVOKANA®**.

Hipoglicemia na terapia combinada com insulina ou secretagogos de insulina

A frequência de hipoglicemia foi baixa (< 6%) entre os grupos de tratamento quando usada em monoterapia ou com um complemento aos agentes anti-hiperglicêmicos não associados à hipoglicemia. Quando **INVOKANA®** foi usado como terapia combinada com insulina ou

sulfonilureia, hipoglicemia foram relatadas mais frequentemente, o que é consistente com o aumento esperado da hipoglicemia quando um agente não associado com hipoglicemia é adicionado à insulina ou a um secretagogo de insulina (como sulfonilureia). No subestudo de 18 semanas em que **INVOKANA**[®] foi adicionada ao tratamento com insulina, hipoglicemia foi observada em 49,3%, 48,2%, e 36,8% dos pacientes tratados com **INVOKANA**[®] 100 mg, **INVOKANA**[®] 300 mg e placebo, respectivamente e hipoglicemia grave ocorreu em 1,8%, 2,7%, 2,5% dos pacientes tratados com **INVOKANA**[®] 100 mg, **INVOKANA**[®] 300 mg e placebo, respectivamente. Quando **INVOKANA**[®] foi adicionada ao tratamento com sulfonilureia, foi observada hipoglicemia em 4,1%, 12,5%, e 5,8% dos pacientes tratados com **INVOKANA**[®] 100 mg, **INVOKANA**[®] 300 mg e placebo, respectivamente (vide “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”).

Fasciíte necrosante do períneo (gangrena de Fournier)

A gangrena de Fournier foi identificada como uma reação adversa da classe dos SGLT2i com base em relatos espontâneos de eventos adversos. Esses eventos não haviam sido identificados anteriormente como reações adversas porque houve muito poucos pacientes no programa de desenvolvimento clínico de Fase 3 e Fase 4 da canagliflozina (incluindo o programa CANVAS) com gangrena de Fournier como evento adverso (as incidências foram <0,1% no grupo com canagliflozina e nos grupos comparadores). Todos os 4 eventos adversos de gangrena de Fournier (2 pacientes tratados com canagliflozina e 2 pacientes tratados com comparador) no programa de desenvolvimento clínico de Fase 3 e Fase 4 da canagliflozina foram graves.

Com base nas frequências observadas em estudos clínicos, essa reação adversa é classificada como 'rara' ($\geq 1 / 10000$ a $< 1/1000$ [$\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$]) e 'muito rara' com base nas taxas de notificação espontânea (vide Tabela 21).

Infecções micóticas genitais

Candidíase vulvovaginal (incluindo vulvovaginite e infecções micóticas vulvovaginais) foi relatada em 10,4% e 11,4% das mulheres tratadas com 100 mg de **INVOKANA**[®] e com 300 mg de **INVOKANA**[®], respectivamente, comparado com 3,2% das mulheres no grupo placebo. A maioria dos relatos de candidíase vulvovaginal ocorreu durante os primeiros quatro meses de tratamento com canagliflozina. Entre as pacientes mulheres fazendo uso de **INVOKANA**[®], 2,3% apresentaram mais de uma infecção. No geral, 0,7% de todas as mulheres descontinuíaram o uso de **INVOKANA**[®] devido à candidíase vulvovaginal (vide “Advertências e Precauções”).

Balanite por Cândida ou balanopostite foi relatada em 4,2% e 3,7% dos homens tratados com 100 mg de **INVOKANA**[®] e com 300 mg de **INVOKANA**[®], respectivamente, comparado com 0,6% em homens tratados com placebo. Entre os homens fazendo uso de **INVOKANA**[®], 0,9% apresentaram mais de uma infecção. No geral, 0,5% dos pacientes homens descontinuíaram o uso de **INVOKANA**[®] devido a balanite por Cândida ou balanopostite.

A taxa de incidência de fimose foi de 0,56 eventos por 100 pacientes-ano de exposição nos homens não circuncidados em uma análise agrupada de 10 estudos controlados. Em uma análise agrupada, a taxa de incidência de circuncisão foi de 0,38 eventos por 100 pacientes-ano de exposição nos homens tratados com canagliflozina (vide “Advertências e Precauções”).

Infecções do trato urinário

Infecções do trato urinário foram mais frequentemente relatadas para **INVOKANA**[®] 100 mg e 300 mg (5,9% versus 4,3%, respectivamente) comparado com 4,0% com placebo. A maioria das infecções foram de intensidade leve a moderada sem aumento na ocorrência de reações adversas graves. Os indivíduos respondiam ao tratamento padrão enquanto continuavam o tratamento com canagliflozina. A incidência de infecções recorrentes não foi aumentada com canagliflozina.

Fratura óssea

Em um estudo cardiovascular (CANVAS) de 4.237 pacientes tratados, com doença cardiovascular estabelecida ou com pelo menos dois fatores de risco para doença cardiovascular, as taxas de incidência adjudicadas para todas as fraturas ósseas foram de 1,59, 1,79 e 1,09 por 100 pacientes-ano de acompanhamento para **INVOKANA**[®] 100 mg, **INVOKANA**[®] 300 mg e placebo, respectivamente, com o desequilíbrio da fratura ocorrendo inicialmente nas primeiras 26 semanas de tratamento.

Em dois outros estudos de longo prazo e em um estudo conduzido em população geral com diabetes, não houve diferença no risco de fraturas observado com **INVOKANA**[®] com relação ao grupo controle. Em um segundo estudo cardiovascular (CANVAS-R) de 5.807 pacientes tratados com doença estabelecida ou pelo menos dois fatores de risco para doença cardiovascular, a taxa de incidência para todas as fraturas ósseas adjudicadas foram de 1,14 e 1,32 eventos por 100 pacientes-ano de acompanhamento de **INVOKANA**[®] e placebo, respectivamente.

Em um estudo de desfechos renais de longo prazo com 4.397 pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal diabética, as taxas de incidência de fratura óssea adjudicada foram de 1,18 e 1,21 eventos por 100 pacientes-ano no acompanhamento de **INVOKANA**[®] e placebo, respectivamente. Em outros estudos de diabetes tipo 2 com **INVOKANA**[®], que envolveram uma população geral com diabetes de aproximadamente 7.729 pacientes em que fraturas ósseas foram adjudicadas. As taxas de incidência para todas as fraturas ósseas adjudicadas foram de 1,18 e 1,08 eventos por 100 pacientes-ano de acompanhamento de **INVOKANA**[®] e grupo controle, respectivamente. Após 104 semanas de tratamento, a canagliflozina não afetou de maneira adversa a densidade mineral óssea.

Exames de laboratório

Valores laboratoriais, descritos a seguir, são derivados da análise agrupada de estudos clínicos de 26 semanas, controlados por placebo, exceto se indicado de outra forma.

Aumentos do potássio sérico

Mudanças percentuais médias a partir da linha de base no potássio sanguíneo foram de 0,5% e 1,0% para 100 mg e 300 mg de **INVOKANA**[®], respectivamente, comparado com 0,6% para placebo. Episódios de potássio sérico elevado (> 5,4 mEq/L e 15% acima da linha de base) foram observados em 4,4% dos pacientes tratados com **INVOKANA**[®] 100 mg, 7,0% dos pacientes tratados com **INVOKANA**[®] 300 mg e 4,8% dos pacientes tratados com placebo. Em geral, as elevações foram médias (< 6,5 mEq/L), transitórias, e não necessitaram de tratamento específico.

Em um estudo de desfechos renais de longo prazo em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal diabética, não se observou nenhuma diferença no potássio sérico, nenhum aumento nos eventos adversos de hipercalemia e nenhum aumento no potássio sérico absoluto (>6,5 mEq/L) ou relativo (> limite superior de normalidade e >15% em relação ao basal) com **INVOKANA**[®] 100 mg com relação ao placebo.

Aumentos da creatinina sérica e do nitrogênio ureico no sangue (BUN)

As alterações percentuais médias da creatinina, a partir da linha de base, com reduções proporcionais na eTFG, foram de 2,8% e 4,0% para 100 mg e 300 mg de **INVOKANA**[®], respectivamente, comparado a 1,5% para o placebo. As alterações percentuais médias do nitrogênio ureico no sangue, a partir da linha de base, foram de 17,1% e 18,0% para 100 mg e 300 mg de **INVOKANA**[®], respectivamente, comparado a 2,7% para o placebo. Essas alterações foram geralmente observadas nas seis primeiras semanas após o início do tratamento. Posteriormente, as concentrações séricas de creatinina tenderam gradualmente para a linha de base e os níveis de nitrogênio ureico no sangue permaneceram estáveis.

A proporção de pacientes com reduções maiores da eTFG (> 30%) da linha de base, ocorrendo a qualquer momento durante o tratamento, foi 2,0% com **INVOKANA**[®] 100 mg e 4,1% com **INVOKANA**[®] 300 mg comparado a 2,1% com placebo. Estas diminuições na eTFG foram frequentemente transitórias, com um número menor de pacientes com este nível de redução no desfecho do estudo, ocorrendo em 0,7% dos pacientes com **INVOKANA**[®] 100 mg, 1,4% dos pacientes com **INVOKANA**[®] 300 mg e 0,5% dos pacientes tratados com placebo (vide “Advertências e Precauções”).

Após a descontinuação do tratamento com **INVOKANA**[®], estas alterações nos resultados de laboratório melhoraram ou retornaram ao valor de base.

Nos estudos de desfechos cardiovasculares de longo prazo, os pacientes tratados com **INVOKANA**[®] sofreram uma queda inicial na eTFG média que, posteriormente, aumentou gradualmente ao longo da duração dos estudos (até 6,5 anos). Os pacientes tratados com placebo sofreram um declínio progressivo na eTFG. O efeito sobre a eTFG reverteu após a interrupção do tratamento, sugerindo que alterações hemodinâmicas agudas podem desempenhar algum papel nas alterações da função renal observadas com **INVOKANA**[®]. Além disso, o tratamento com **INVOKANA**[®] resultou em um retardo na progressão para a albuminúria, um marcador de lesão renal.

Em um estudo de desfechos renais de longo prazo em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal diabética, a taxa de incidência de eventos adversos renais foi menor no grupo canagliflozina 100 mg em comparação com o grupo placebo (5,71 e 7,91 por 100 pacientes-ano com **INVOKANA**[®] 100 mg e placebo, respectivamente). Os pacientes tratados com placebo apresentaram declínio progressivo na eTFG, enquanto os pacientes tratados com 100 mg de **INVOKANA**[®] apresentaram uma queda inicial na eTFG média que, a partir de então, atenuou-se ao longo do tempo (até 3,5 anos). Ao final do tratamento, a eTFG média era 1,61 mL/min/1,73 m² menor no grupo placebo em comparação com o grupo **INVOKANA**[®] 100 mg (vide “Resultados de Eficácia”).

Alterações de lipídios

As alterações percentuais médias a partir da linha de base relativa ao placebo para o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) foram 4,4 mg/dL (4,5%) e 8,2 mg/dL (8,0%) com **INVOKANA**[®] 100 mg e **INVOKANA**[®] 300 mg, respectivamente. Foram observados aumentos menores no colesterol total de 2,5% e 4,3% relativos ao placebo para **INVOKANA**[®] 100 mg e **INVOKANA**[®] 300 mg, respectivamente. Aumentos no colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) foram de 5,4% e 6,3% relativos ao placebo para **INVOKANA**[®] 100 mg e **INVOKANA**[®] 300 mg, respectivamente. Aumentos no colesterol não HDL em relação ao placebo foram de 1,5% e 3,6% com **INVOKANA**[®] 100 mg e **INVOKANA**[®] 300 mg, respectivamente. As relações de LDL-C/HDL não foram alteradas com nenhuma das doses de **INVOKANA**[®] comparadas ao placebo. As concentrações de ApoB e número de partícula de LDL-C (avaliadas em dois estudos) e colesterol que não HDL aumentaram em uma extensão menor comparado às alterações de LDL-C.

Aumentos da hemoglobina

As alterações médias (alterações percentuais) a partir da linha de base nas concentrações de hemoglobina foram 4,7 g/L (3,5%) com **INVOKANA**[®] 100 mg, 5,1 g/L (3,8%) com **INVOKANA**[®] 300 mg, e -1,8 g/L (-1,1%) com placebo.

Aumentos pequenos proporcionados na variação percentual média da linha de base foram observados nos eritrócitos e hematócrito. No final do tratamento, 4,0%, 2,7% e 0,8% dos pacientes tratados com **INVOKANA**[®] 100 mg, **INVOKANA**[®] 300 mg, e placebo, respectivamente, apresentaram níveis de hemoglobina acima do limite superior do normal.

Aumentos no fosfato sérico

Foram observados aumentos relacionados à dose nos níveis de fosfato sérico com **INVOKANA**[®]. No combinado de quatro estudos clínicos controlados por placebo, as alterações percentuais médias nos níveis plasmáticos de fosfato sérico foram 3,6% e 5,1% com **INVOKANA**[®] 100 mg e **INVOKANA**[®] 300 mg, respectivamente, comparado a 1,5% com placebo. Episódios de fosfato sérico elevado (> 1,65 mmol/L e 25% acima da linha de base) foram observados em 0,6% e 1,6% dos pacientes tratados com 100 mg e 300 mg de **INVOKANA**[®], respectivamente, comparado com 1,3% dos pacientes tratados com placebo.

Diminuições do urato sérico

Diminuição moderada na variação percentual média do urato sérico da linha de base foram observadas nos grupos **INVOKANA**[®] 100 mg e 300 mg (-10,1% e -10,6%, respectivamente) comparado com placebo, onde foi observado um ligeiro aumento da linha de base (1,9%). Nos grupos **INVOKANA**[®] as diminuições do urato sérico foram máximas ou próximas do máximo até a Semana 6 e foram mantidas com a administração. Um aumento transitório da excreção de ácido úrico na urina foi observado, mas não foi persistente. Em uma análise agrupada (N=9439) de pacientes de oito estudos Fase 3 controlados, incluindo ambas as doses de **INVOKANA**[®], não houve aumento de eventos de nefrolitíase.

Reações adversas em populações específicas

Pacientes idosos

O perfil de segurança em pacientes idosos foi geralmente consistente com aquele para pacientes mais jovens. Pacientes ≥ 75 anos de idade apresentaram maior incidência de reações adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido (tais como tontura postural, hipotensão ortostática, hipotensão) com taxas de incidência de 5,27, 6,08 e 2,41 eventos por 100 pacientes-ano de exposição com **INVOKANA**[®] 100 mg, **INVOKANA**[®] 300 mg e grupo controle, respectivamente. Foram relatadas reduções na eTFG (-3,41 e -4,67 mL/min/1,73 m²) com 100 mg e 300 mg de **INVOKANA**[®], respectivamente, comparado com o grupo controle (-4,15 mL/min/1,73 m²) (vide “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”).

Pacientes com Insuficiência Renal Moderada

Pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 e eTFG 45 a <60 mL/min/1,73 m² [CrCl 45 a <60 mL/min] tratados para controle glicêmico ou para redução de MACE.

Em uma análise combinada de pacientes (n=1087) com uma eTFG 45 a < 60 mL/min/1,73 m² (CrCl 45 a < 60 mL/min) na linha de base, as taxas de incidência de reações adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido foram 4,61 para **INVOKANA**[®] 100 mg e 4,37 para **INVOKANA**[®] 300 mg relativo a 3,00 eventos por 100 pacientes-ano de exposição com placebo (vide “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”). Os níveis de creatinina sérica aumentaram em 5,92 e 6,98 μ mol/L para **INVOKANA**[®] 100 mg e 300 mg, respectivamente, relativo a 7,03 μ mol/L com placebo. Os níveis de nitrogênio ureico no sangue aumentaram em 0,92 e 0,77 mmol/L para **INVOKANA**[®] 100 mg e 300 mg, respectivamente, relativo a 0,57 mmol/L com placebo. As taxas de incidência de reduções em eTFG (> 30%) em qualquer momento durante o tratamento foram 5,17, 6,62 e 5,82 eventos por 100 pacientes-ano de exposição para **INVOKANA**[®] 100 mg, **INVOKANA**[®] 300 mg e placebo, respectivamente. No último valor após linha de base, as taxas de incidência para tais diminuições foram 2,52 para os pacientes tratados com **INVOKANA**[®] 100 mg, 1,91 para **INVOKANA**[®] 300 mg e 3,20 por 100 pacientes-ano de exposição para placebo (vide “Advertências e Precauções”).

As taxas de incidência de potássio sérico elevado (> 5,4 mEq/L e 15% acima da linha de base) foram 4,11 para **INVOKANA**[®] 100 mg, 4,33 para **INVOKANA**[®] 300 mg, e 3,80 eventos por 100 pacientes-ano de exposição para placebo. Foram observadas, raramente, elevações mais severas em pacientes com insuficiência renal moderada que apresentavam anteriormente concentrações de potássio elevadas e/ou que faziam uso de múltiplos medicamentos que reduzem a excreção de potássio, tais como diuréticos poupadores de potássio e inibidores da enzima conversora de angiotensina. Em geral, as elevações foram transitórias e não necessitaram de tratamento específico.

As alterações dos níveis de fosfato sérico foram 0,00 e 0,02 mmol/L para **INVOKANA**[®] 100 mg, **INVOKANA**[®] 300 mg, respectivamente, comparado a 0,00 mmol/L para o placebo. As taxas de incidência de fosfato sérico elevado (> 1,65 mmol/L e 25% acima da linha de base) foram de 0,93 para **INVOKANA**[®] 100 mg, 1,15 para **INVOKANA**[®] 300 mg e 0,71 eventos por 100 pacientes-ano de exposição com placebo. Em geral, as elevações foram transitórias e não necessitaram de tratamento específico.

Pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 e eTFG 30 a <60 mL/min/1,73 m² [CrCl 30 a <60 mL/min] tratados para Doença Renal Crônica

No estudo de desfechos renais de longo prazo, para o subgrupo de pacientes com eTFG 45 a <60 mL/min/1,73 m² [CrCl 45 a <60 mL / min] antes do tratamento, as taxas de incidência de reações adversas relacionadas a menor depleção de volume foram semelhantes: 2,3 eventos por 100 pacientes-ano para 100 mg de **INVOKANA**[®] e 2,6 eventos por 100 pacientes-ano de exposição para placebo. No mesmo estudo, para pacientes com eTFG 30 a <45 mL/min/1,73 m² [CrCl 30 a <45 mL/min], a taxa de incidência foi maior para **INVOKANA**[®] 100 mg (4,9 eventos por 100 pacientes-ano) do que para placebo (2,6 eventos por 100 pacientes-ano). No geral, não se observou desequilíbrio entre os grupos de tratamento para anormalidades de fosfato, globalmente ou em qualquer categoria de eTFG (45 a <60 ou 30 a <45 mL/min/1,73 m²) [CrCl 45 a <60 ou 30 a <45 mL/min].

Dados de Pós-comercialização

Em adição às reações adversas identificadas em estudos clínicos, as seguintes reações adversas foram identificadas durante a experiência pós-comercialização. Estas reações foram notificadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição à droga. Na tabela, as frequências são fornecidas de acordo com a seguinte convenção:

Muito comum $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), comum $\geq 1/100$ e $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), incomum $\geq 1/1000$ e $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), raro $\geq 1/10000$ e $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$) muito raro $< 1/10000$, incluindo relatórios isolados ($< 0,01\%$) e desconhecido que não podem ser estimados.

Tabela 21: Reações Adversas identificadas durante o período de pós-comercialização com INVOKANA®		
Classe de Sistema Orgânico Reação Adversa	Frequência e Categoria estimada a partir de Relatos espontâneos*	Frequência e Categoria estimada a partir de Estudos clínicos†
Alterações metabólicas e nutricionais		
Cetoacidose diabética	Muito raro	Raro†
Alterações do sistema imune		
Reações Anafiláticas	Muito raro	Raro§
Alterações da Pele e do tecido subcutâneo		
Angioedema	Muito raro	Raro§
Alterações renais e urinárias		
Pielonefrite	Muito raro	Incomum‡
Insuficiência renal (principalmente relacionada à diminuição de volume)	Muito raro	Incomum‡
Urosepse	Muito raro	Raro§
Infecções e Infestações		
Gangrena de Fournier (fasciíte necrosante do perineo)	Muito Raro	Raro§

*Relatos espontâneos de Pós-comercialização foram baseadas em exposição estimada de pessoas em anos de tratamento

† Todos os estudos clínicos de Fase 3 e 4, incluindo outros estudos e o programa CANVAS.

‡ Outros estudos clínicos além de CANVAS.

§ Estudos clínicos Fase 3 e Fase 4, incluindo o programa CANVAS.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Doses únicas de até 1600 mg de INVOKANA® em indivíduos saudáveis e INVOKANA® 300 mg duas vezes ao dia durante 12 semanas em pacientes com diabetes tipo 2 foram bem toleradas.

Tratamento

Na ocorrência de uma superdose, é razoável empregar as medidas de suporte usuais, como remoção do material não absorvido do trato gastrointestinal, monitoramento clínico e tratamento de suporte orientado pelo estado clínico do paciente. A remoção da canagliflozina foi insignificante durante sessão de 4 horas de hemodíalise. Não é esperado que a canagliflozina seja dialisável por diálise peritoneal.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.3408

Fam. Resp.: Erika Diago Rufino – CRF/SP nº 57.310

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041 - São Paulo – SP – CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen Ortho LLC – Gurabo, Porto Rico

OU

Janssen Cilag Spa. – Latina, Itália

Embalado (emb. primária) por:

Janssen Cilag Spa. – Latina, Itália

Embalado (emb. secundária) por:

Janssen Cilag Spa. – Latina, Itália

OU

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. – Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos – SP – CNPJ 51.780.468/0002-68

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. – Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos – SP – CNPJ 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira



® Marca Registrada

Licenciado da Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 05/08/2022.



CCDS 2206

VPS TV 5.0

HISTÓRICO DE BULAS										
Dados da submissão eletrônica				Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Produto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Invokana (canagliflozina)	12/02/2015	0136651/15-3	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/09/2014	0776588/14-6	10135 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária	18/09/2014	Inclusão Inicial de texto de bula	VP02/VPS02	100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30 300 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 300 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30
Invokana (canagliflozina)	02/09/2015	0783926/15-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/09/2015	0783926/15-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/09/2015	VP: 8 VPS: 3, 5 e 9	VP03/VPS03	100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30 300 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 300 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30
Invokana (canagliflozina)	04/11/2016	2453704/16-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/11/2016	2453704/16-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/11/2016	VP: 8 VPS: 5	VP04/VPS04	100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30 300 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 300 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30
Invokana (canagliflozina)	20/01/2017	0103928/17-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/01/2017	0103928/17-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/01/2017	VP: 8 VPS: 2 e 9	VP05/VPS05	100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30 300 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 300 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30
Invokana (canagliflozina)	06/04/2017	0554010/17-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/04/2017	0554010/17-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/04/2017	Composição e Dizeres Legais	VP06/VPS06	100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30 300 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 300 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30
Invokana (canagliflozina)	11/09/2017	1937280/17-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/09/2017	1937280/17-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/09/2017	VP: 4 e 8 VPS: 5 e 9	VP07/VPS07	100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30 300 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 300 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30
Invokana (canagliflozina)	17/12/2018	1183372/18-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/12/2018	1183372/18-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/12/2018	VP: 8 VPS: 2, 5 e 9	VP08/VPS08	100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30 300 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 300 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30
Invokana (canagliflozina)	27/12/2018	1212754/18-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/04/2018	0285112/18-1	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	24/12/2018	VP: 1 e 4 VPS: 1, 2, 3, 5 e 9	VP09/VPS09	100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30 300 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 300 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30
Invokana (canagliflozina)	17/12/2019	3485879/19-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/12/2019	3485879/19-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/12/2019	VP: Identificação do Medicamento, 4, 8 e Dizeres Legais VPS: Identificação do Medicamento, 5, 9 e Dizeres Legais	VPTV2.0/VPSTV2.0	100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30 300 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 300 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30

Invokana (canagliflozina)	23/10/2020	3688115/20-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/08/2020	1467922/20-1	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	13/10/2020	VP: Dizeres Legais VPS: 9 e Dizeres Legais	VPTV3.0/VPSTV3.0	100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30 300 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 300 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30
Invokana (canagliflozina)	26/10/2021	4234945/21-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/08/2019	2100212/19-6	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	04/10/2021	VP: 1, 2, 4, 6 VPS: 1, 2, 3, 5, 8, 9	VPTV4.0/VPSTV4.0	100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30 300 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 300 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30
Invokana (canagliflozina)	05/08/2022	XXXXXXXX/XX-X	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/08/2022	XXXXXXXX/XX-X	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/08/2022	VP: 4, Dizeres Legais VPS: 5, Dizeres Legais	VPTV5.0/VPSTV5.0	100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30 300 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 300 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30