



INVOKANA™
(canagliflozina)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos de

100 mg e 300 mg

BULA PROFISSIONAL DA SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

INVOKANATM

canagliflozina

APRESENTAÇÕES

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

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

INVOKANATM 100 mg

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

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

INVOKANATM 300 mg

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

InvokanaTM 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.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

InvokanaTM 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 (N=269) e outros três estudos incluíram pacientes com insuficiência renal moderada (eTFG = 30 a < 60 mL/min/1,73m²) (N=816).

Em pacientes com diabetes tipo 2, o tratamento com **Invokana™** produziu melhora clínica e redução estatisticamente significativa na hemoglobina glicada (A1C), glicemia em jejum (GJ) e glicose pós-prandial de 2 horas (GPP), quando comparado ao placebo. **Invokana™** foi eficaz em reduzir a A1C 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 significante 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, redução significativa na A1C foi observada com **Invokana™** em pacientes com insuficiência renal moderada (eTFG = 30 a < 60 mL/min/1,73m²) e em pacientes mais velhos. Reduções na A1C 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 A1C em relação ao placebo foram observadas em pacientes com valores maiores de A1C ou eTFG na linha de base.

Monoterapia

Um total de 584 pacientes com controle glicêmico inadequado (A1C de $\geq 7\%$ a $\leq 10\%$) 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. Os pacientes que estavam tomando outros agentes anti-hiperglicemiantes (N=281) descontinuaram o agente e foram submetidos a dieta, exercício e o 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” mono-cego 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 redução da A1C, glicemia em jejum, glicose pós-prandial, peso corporal, e pressão arterial sistólica em relação ao placebo. Adicionalmente, uma maior porcentagem de pacientes alcançou uma A1C $< 7,0\%$ comparado ao placebo.

Os pacientes que não eram elegíveis para participar do estudo principal controlado com placebo devido à hiperglicemia mais grave ($A1C > 10$ e $\leq 12\%$) 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™ 100 mg (N=195)	Invokana™ 300 mg (N=197)	Placebo (N=192)
A1C (%)			
Linha de base (média)	8,06	8,01	7,97
Variação da linha de base (média ajustada)	-0,77	-1,03	0,14
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-0,91 ² (-1,09; -0,73)	-1,16 ² (-1,34; -0,98)	N/A ³
Porcentagem de Pacientes Atingindo A1C < 7%	44,5	62,4	20,6
Glicemia em jejum (mg/dL)			
Linha de base (média)	172,36	172,36	165,69
Variação da linha de base (média ajustada)	-27,20	-34,94	8,28
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-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
Variação da linha de base (média ajustada)	-42,86	-58,89	5,22
Diferença do placebo (media ajustada) (95% IC)	-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 (media ajustada) (95% IC)	-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
Variação da linha de base (média ajustada)	-3,3	-5,0	0,4
Diferença do placebo (media ajustada) (95% IC)	-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 A1C na linha de base (> 10 a ≤ 12%)			
Parâmetro de Eficácia	Invokana™ 100 mg (N=47)	Invokana™ 300 mg (N=44)	
A1C (%)			
Linha de base (média)	10,59	10,62	
Variação da linha de base (média ajustada)	-2,13	-2,56	
Porcentagem de Pacientes Atingindo A1C < 7%	17,4	11,6	
Glicemia em jejum (mg/dL)			
Linha de base (média)	237,37	243,14	

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

Variação da linha de base (média ajustada)	-77,08	-85,91	
Glicose pós-prandial de 2-horas (mg/dL)			
Linha de base (média)	330,30	354,44	
Variação da linha de base (média ajustada)	-125,71	-125,71	
Peso Corporal			
Linha de base (média) em kg	83,2	81,6	
Variação % da linha de base (média ajustada)	-3,0	-3,8	
	Invokana™ 100 mg (N=47)	Invokana™ 300 mg (N=44)	
Parâmetro de Eficácia			
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 (A1C 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. 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 redução da A1C, glicemia em jejum, glicose pós-prandial, peso corporal e pressão arterial sistólica, comparado ao placebo. Adicionalmente, uma porcentagem maior de pacientes atingiu A1C < 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)	
A1C (%)			
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) (95% IC)	-0,62 ² (-0,76; -0,48)	-0,77 ² (-0,91; -0,64)	N/A ³
Porcentagem de pacientes atingindo A1C < 7%			
	45,5	57,8	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) (95% IC)	-29,72 ² (-35,84; -23,77)	-40,16 ² (-46,29; -34,22)	N/A ³
Glicose Pós-Prandial de 2 horas (mg/dL)			
Linha de base (média)	257,54	261,87	248,72
Variação da linha de base (média ajustada)	-47,91	-57,09	-9,91
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-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) (95% IC)	-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
Variação da linha de base (média ajustada)	-3,8	-5,1	1,5
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-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 compared to placebo.

³ N/A = não se aplica.

Estudo controlado por ativo versus glimepirida como terapia combinada com metformina

Um total de 1450 pacientes com controle glicêmico inadequado (nível de A1C de $\geq 7\%$ a $\leq 9,5\%$) 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 eTGF média na linha de base foi de 90 mL/min/1,73 m². 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 3 e na Figura 1, depois de 52 semanas o tratamento com **Invokana™** 100 mg proporcionou reduções semelhantes na A1C 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 estatisticamente superior ($p<0,05$) na A1C 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 abdôme 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 3. 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)	
A1C (%)			
Linha de base (média)	7,78	7,79	7,83
Variação da linha de base (média ajustada)	-0,82	-0,93	-0,81
Diferença da glimepirida (média ajustada) (95% IC)	-0,01 ² (-0,11; 0,09)	-0,12 ² (-0,22; -0,02)	N/A ³

Tabela 3. 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)	
Porcentagem de pacientes atingindo A1C < 7%	53,6	60,1	55,8
Glicemias em jejum (mg/dL)			
Linha de base (média)	165,33	163,71	165,69
Variação da linha de base (média ajustada)	-24,31	-27,38	-18,37
Diferença da glimepirida (média ajustada) (95% IC)	-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) (95% IC)	-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	129,9	129,5
Variação da linha de base (média ajustada)	-3,3	-4,6	-0,2
Diferença da glimepirida (média ajustada) (95% IC)	-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.

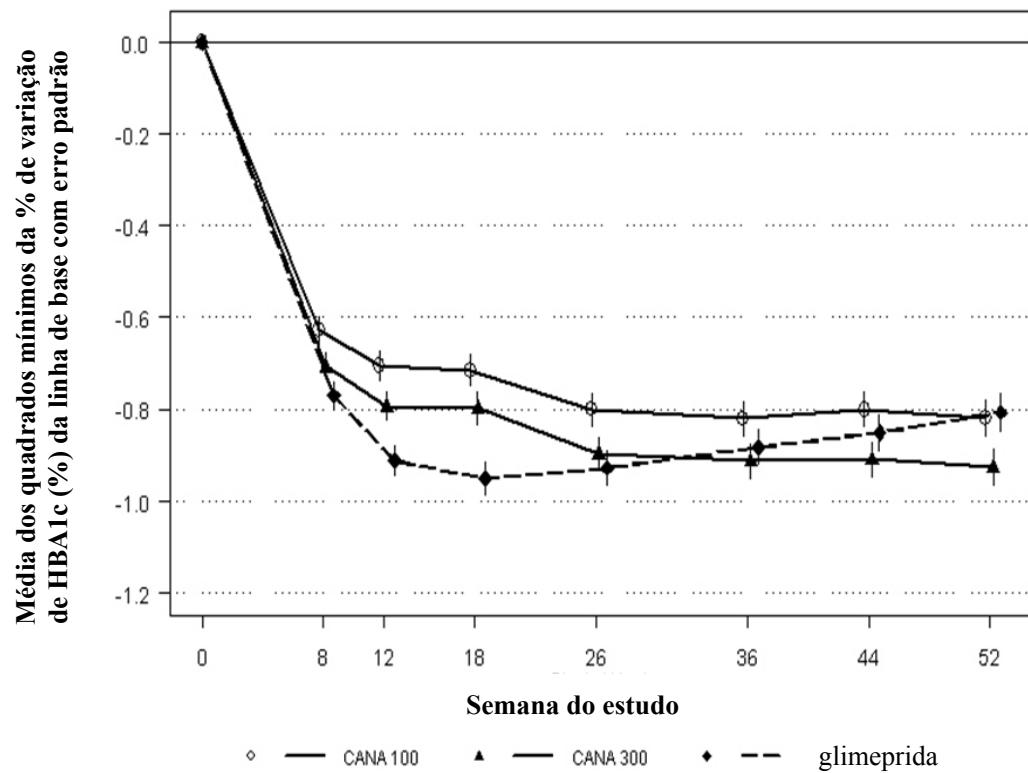
² Atendeu os critérios pré-especificados para não inferioridade à glimepirida (com o limite superior do intervalo de confiança de 95% ao redor da diferença entre grupos menor que a margem de não inferioridade pré-especificada de < 0,3%). Em uma avaliação pré-especificada, o limite superior do IC de 95% para Invokana™ 300 mg, mas não para Invokana™ 100 mg, foi < 0, indicando redução superior ($p<0,05$) na A1C em relação à glimepirida com Invokana™ 300 mg.

³ N/A = não se aplica.

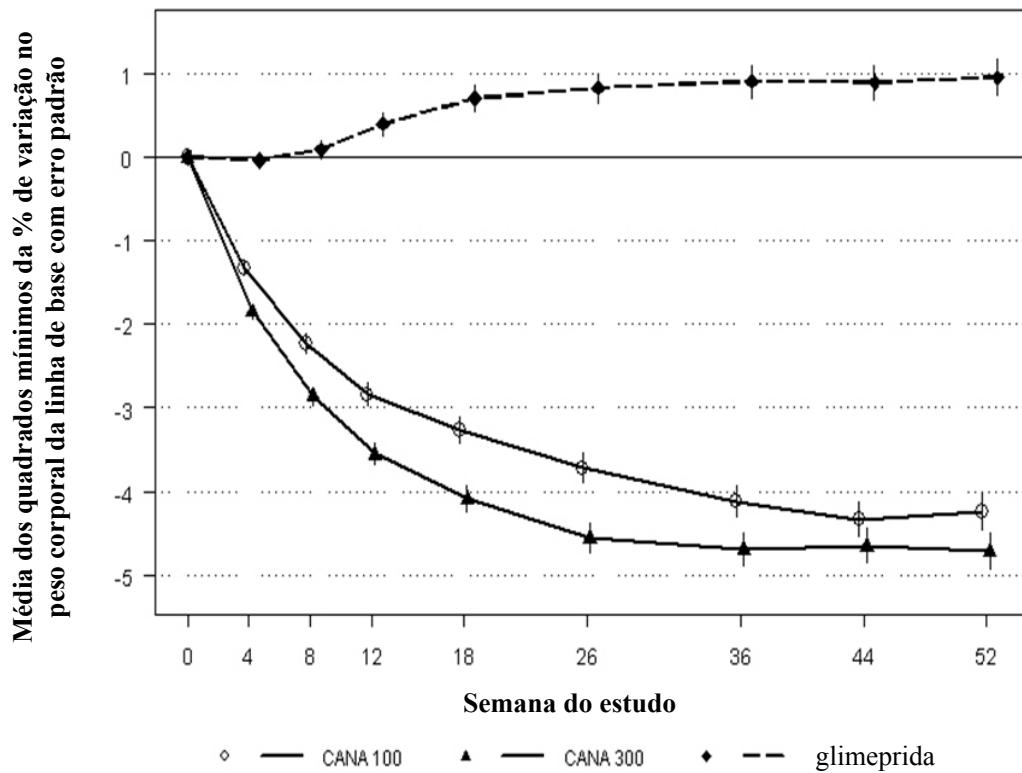
⁴ $p<0,001$.

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

Figura 1. Variações médias para A1C (%) 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



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

Terapia combinada com sulfonilureia

Um total de 127 pacientes com controle glicêmico inadequado (A1C 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 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. 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 4, a melhora estatisticamente significativa ($p<0,001$) foi observada na redução da A1C e glicemias em jejum na Semana 26 em relação ao placebo. Adicionalmente, uma maior porcentagem de pacientes atingiu A1C $< 7,0\%$ 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.

Tabela 4. Resultados do estudo clínico controlado por placebo de Invokana™ como terapia combinada com sulfonilureia¹

Parâmetro de Eficácia	Invokana™ + sulfonilureia 18 semanas		Placebo + sulfonilureia (N=45)
	100 mg (N=42)	300 mg (N=40)	
A1C (%)			
Linha de base (média)	8,29	8,28	8,49
Variação da linha de base (média ajustada)	-0,70	-0,79	0,04
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-0,74 ² (-1,15; -0,33)	-0,83 ² (-1,24; -0,41)	N/A ³
Porcentagem de pacientes atingindo A1C < 7 %	25,0	33,3	5,0
Glicemia em jejum (mg/dL)			
Linha de base (média)	185,32	177,22	10,27
Variação da linha de base (média ajustada)	-25,39	-36,02	12,07
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-37,28 ² (-53,85; -20,71)	-47,91 ² (-64,66; -31,34)	N/A ³
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) (95% IC)	-0,4 (-1,8; 1,0)	-1,8 (-3,2; -0,4)	N/A ³
Pressão Sistólica (mmHg)			
Linha de base (média)	138	133,5	137,3
Variação da linha de base (média ajustada)	-3,5	-5,1	-3,4
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-0,1 (-6,4; 6,2)	-1,8 (-8,2; 4,7)	N/A ³

¹ População de intenção de tratar usando a última observação 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 (A1C de $\geq 7\%$ a $\leq 10,5\%$) 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 linha eTFG média na linha de base foi de 89 mL/min/1,73 m². 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 5, a redução estatisticamente significativa (p<0,001) na A1C, glicemia em jejum e peso corporal foi observada em relação ao placebo. Adicionalmente, uma porcentagem maior de pacientes atingiu A1C < 7,0% comparado ao placebo. Um número menor de pacientes 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.

Tabela 5. 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)	
A1C (%)			
Linha de base (média)	8,13	8,13	8,12
Variação da linha de base (média ajustada)	-0,85	-1,06	-0,13
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-0,71 ² (-0,90; -0,52)	-0,92 ² (-1,11; -0,73)	N/A ³
Porcentagem de pacientes atingindo A1C < 7%			
	43,2	56,6	18,0
Glicemia em jejum (mg/dL)			
Linha de base (média)	172,90	168,21	169,65
Variação da linha de base (média ajustada)	-18,19	-30,44	4,14
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-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

Tabela 5. 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)	
% de variação da linha de base (média ajustada)	-2,1	-2,6	-0,7
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-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
Variação da linha de base (média ajustada)	-4,9	-4,3	-2,6
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-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 (A1C de $\geq 7,0\%$ a $\leq 10,5\%$) 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 linha eTFG média na linha de base foi de 88 mL/min/1,73 m². 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 6 e Figura 2, após 52 semanas, **Invokana™** 300 mg proporcionou uma redução estatisticamente superior (p<0,05) na A1C 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 A1C < 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. 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 A1C posterior) foi menor com **Invokana™** 300 mg (10,6%) comparado com a sitagliptina 100 mg (22,5%).

Tabela 6. 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)
A1C (%)		
Linha de base (média)	8,12	8,13
Variação da linha de base (média ajustada)	-1,03	-0,66
Diferença da sitagliptina (média ajustada) (95% IC)	-0,37 ² (-0,50; -0,25)	N/A ⁴
Porcentagem de pacientes atingindo A1C < 7%		
	47,6	35,3
Glicemia em jejum (mg/dL)		
Linha de base (média)	169,65	163,71
Variação da linha de base (média ajustada)	-29,90	-5,76
Diferença da sitagliptina (média ajustada) (95% IC)	-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) (95% IC)	-2,8 ³ (-3,3; -2,2)	N/A ⁴
Pressão Sistólica (mmHg)		
Linha de base (média)	131,2	130,1
Variação da linha de base (média ajustada)	-5,1	-0,9
Diferença da sitagliptina (média ajustada) (95% IC)	-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.

Tabela 6. Resultado de estudo clínico de 52 semanas comparando Invokana™ com sitagliptina como terapia combinada com metformina e sulfonilureia¹

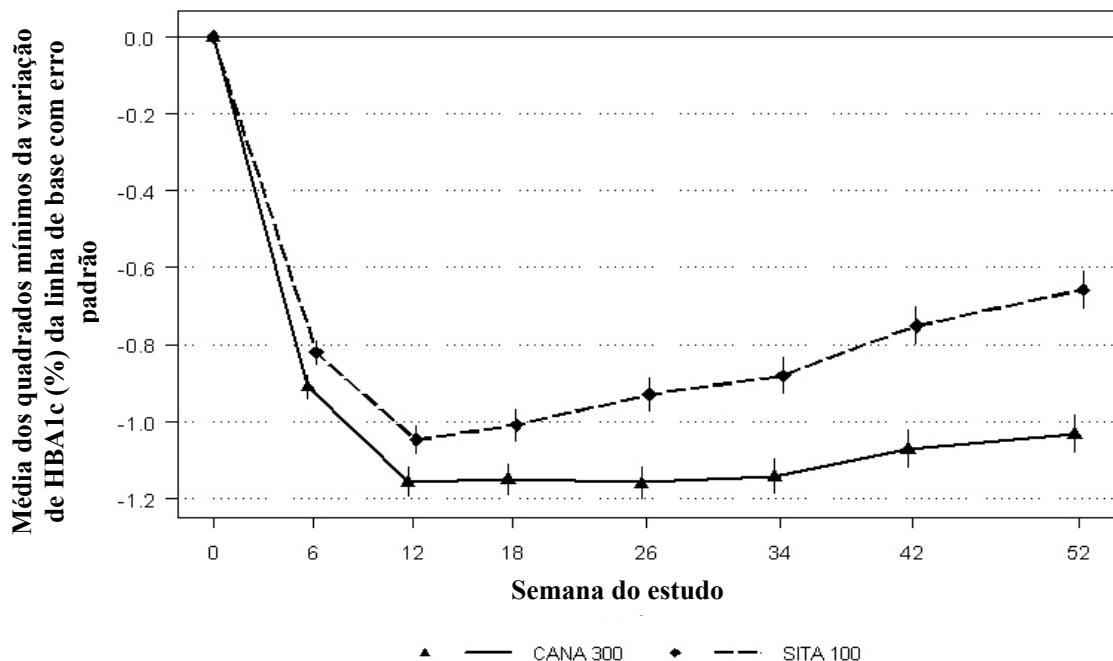
Parâmetro de Eficácia	Invokana™ 300 mg + metformina e sulfonilureia (N=377)	Sitagliptina 100 mg + metformina e sulfonilureia (N=378)
-----------------------	---	--

(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 A1C com Invokana™ 300 mg em relação à sitagliptina.

³ $p<0,001$.

⁴ N/A = Não se aplica.

Figura 2. Variação média da A1C (%) 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

Terapia combinada com metformina e pioglitazona

Um total de 342 pacientes com controle glicêmico inadequado (nível de A1C de $\geq 7,0\%$ a $\leq 10,5\%$) 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 linha eTFG média na linha de base foi de 86 mL/min/1,73 m². 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 7, a redução estatisticamente significativa ($p<0,001$) na A1C, glicemia em jejum e peso corporal foi observada para **Invokana™** em relação ao placebo na Semana 26. Adicionalmente, uma porcentagem maior de pacientes atingiu A1C < 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 7. 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)	
A1C (%)			
Linha de base (média)	7,99	7,84	8,00
Variação da linha de base (média ajustada)	-0,89	-1,03	-0,26
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-0,62 ² (-0,81; -0,44)	-0,76 ² (-0,95; -0,58)	N/A ³
Porcentagem de pacientes atingindo A1C < 7%	46,9	64,3	32,5
Glicemia em jejum (mg/dL)			
Linha de base (média)	168,93	164,07	164,43
Variação da linha de base (média ajustada)	-26,83	-33,14	2,52
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-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) (95% IC)	-2,7 ² (-3,6; -1,8)	-3,7 ² (-4,6; -2,8)	N/A ³
Pressão Sistólica (mmHg)			

Tabela 7. 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)	
Linha de base (média)	126,4	126,7	128,2
Variação da linha de base (média ajustada)	-5,3	-4,7	-1,2
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-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.

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

Um total de 1718 pacientes com controle glicêmico inadequado (A1C de $\geq 7,0$ a $\leq 10,5\%$) 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 87 mL/min/1,73 m². 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 8, a redução estatisticamente significativa (p<0,001) na A1C, glicemia em jejum e no peso corporal foi observada na Semana 18 para **Invokana™** em relação ao placebo. Adicionalmente, uma porcentagem maior de pacientes atingiu A1C < 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 adicionada à insulina.

Tabela 8. 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)	
A1C (%)			
Linha de base (média)	8,33	8,27	8,20
Variação da linha de base (média ajustada)	-0,63	-0,72	0,01
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-0,65 ² (-0,73; -0,56)	-0,73 ² (-0,82; -0,65)	N/A ³
Porcentagem de pacientes atingindo A1C < 7%	19,8	24,7 ²	7,7 ²
Glicemia em jejum (mg/dL)			
Linha de base	169,83	168,03	168,93
Variação da linha de base (média ajustada)	-18,55	-25,03	3,96
Diferença do placebo (média ajustada) (97,5% IC)	-22,55 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) (97,5% IC)	-1,9 ² (-2,2; -1,6)	-2,4 ² (-2,7; -2,1)	N/A ³
Pressão Sistólica (mmHg)			
Linha de base (média)	137,0	138,2	138,2
Variação da linha de base (média ajustada)	-5,1	-6,9	-2,5
Diferença do placebo (média ajustada) (97,5% IC)	-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 (A1C 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. 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 9, as variações estatisticamente significativas ($p<0,001$) na A1C, 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 A1C < 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.

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 9: 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	
A1C (%)			
Linha de base (média)	7,77	7,69	7,76
Variação da linha de base (média ajustada)	-0,60	-0,73	-0,03
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-0,57 ² (-0,71; -0,44)	-0,70 ² (-0,84; -0,57)	N/A ³
Porcentagem de pacientes atingindo A1C < 7%	47,7 ²	58,5 ²	28,0
Glicemia em jejum (mg/dL)			
Linha de base (média)	160,83	152,90	156,33
Variação da linha de base (média ajustada)	-18,01	-20,35	7,38
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-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 (media ajustada) (95% IC)	-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
Variação da linha de base (média ajustada) ²	-3,5	-6,8	1,1

Tabela 9: 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	
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	$-4,6^2$ (-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, inadequadamente controlados com a terapia atual para diabetes (A1C de base de $\geq 7,0$ a $\leq 10,5\%$), 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. 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 10, uma redução significativa na A1C foi observada para **Invokana™** 100 mg e **Invokana™** 300 mg, respectivamente, na Semana 26 comparado ao placebo. Adicionalmente, uma porcentagem maior de pacientes atingiu A1C < 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.

Tabela 10. 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) 26 semanas		Placebo + AHA (se usado) N=90
	100 mg N=90	300 mg N=89	

Tabela 10. 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) 26 semanas		Placebo + AHA (se usado) N=90
	100 mg N=90	300 mg N=89	
A1C (%)			
Linha de base (média)	7,89	7,97	8,02
Variação da linha de base (média ajustada)	-0,33	-0,44	-0,03
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-0,30 (0,53; -0,07)	-0,40 ² (-0,63; -0,17)	N/A ³
Porcentagem de pacientes atingindo A1C < 7%			
	27,3	32,6	17,2
Glicemias em jejum (mg/dL)			
Linha de base (média)	169,47	158,49	160,83
Variação da linha de base (média ajustada)	-14,95	-11,71	0,54
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-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) (95% IC)	-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
Variação da linha de base (média ajustada)	-6,0	-6,4	-0,3
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-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), de quatro estudos controlados por placebo, foi conduzida para avaliar a variação da A1C 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 e semelhante entre todos os grupos de tratamentos. A maioria dos pacientes estava recebendo insulina e/ou sulfonilureia.

Esta análise demonstrou que Invokana™ proporcionou redução estatisticamente significativa (p<0,001) na A1C e no peso corporal comparado ao placebo (Tabela 11). Um aumento na incidência de hipoglicemias 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.

Tabela 11. 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	
A1C (%)			
Linha de base (média)	8,10	8,10	8,01
Variação da linha de base (média ajustada)	-0,52	-0,62	-0,14
Diferença do placebo (média ajustada) (95% IC)	-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) (95% IC)	-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.

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) comparado com pequenas variações com placebo, enquanto que os níveis séricos de triglicérides diminuíram em comparação ao placebo (Tabela 12). 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.

Tabela 12. Efeito de InvokanaTM nas medidas de lipídeos em quatro estudos de 26 semanas, controlados por placebo¹

	Invokana TM 100 mg (N=833)	Invokana TM 300 mg (N=834)	Placebo (N=646)
Colesterol Total			
Linha de base média (mediana) em mg/dL	189,10 (186,00)	186,00 (182,91)	191,80 (188,32)
Variação 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)
Variação 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)
Variação 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)
Variação 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)
Variação 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)	2,06 (1,73)	2,04 (1,70)	2,10 (1,85)

Tabela 12. Efeito de InvokanaTM nas medidas de lipídeos em quatro estudos de 26 semanas, controlados por placebo¹

	InvokanaTM 100 mg (N=833)	InvokanaTM 300 mg (N=834)	Placebo (N=646)
em mmol/L			
Variação 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 dos 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 A1C 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 **InvokanaTM** 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 **InvokanaTM** 100 mg e -34,22 mg/dL a -43,22 mg/dL para **InvokanaTM** 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 **InvokanaTM** 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 **InvokanaTM** 100 mg e -37,82 mg/dL a -63,04 mg/dL para **InvokanaTM** 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 **InvokanaTM** 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.

Referências bibliográficas:

- 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.
- 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.
- 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.

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 **InvokanaTM**.

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.

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 234,13 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 72,04 a 90,05 mg/dL em pacientes com diabetes tipo 2, sugerindo um risco baixo para hipoglicemias induzidas 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%. Neste estudo, a glicose plasmática declinou de maneira dose-dependente dentro do primeiro dia de tratamento, com manutenção da redução da glicose em jejum e pós-prandial. 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 sadios 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 ± 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 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 retardamento na absorção intestinal da glicose, recomenda-se que **Invokana™** seja tomado, de preferência, antes da primeira refeição do dia.

Distribuição

O volume de distribuição médio da canagliflozina no estado de equilíbrio foi 119 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-glicuronídeo 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 sadios, 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-glicuronídeo (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 sadios após administração intravenosa.

Populações especiais

Insuficiência renal

Um estudo aberto, de dose única avaliou a farmacocinética de 200 mg de canagliflozina em pacientes com graus variáveis de comprometimento renal [classificado usando a fórmula de Modificação da Dieta na Doença Renal (MDRD)-eTFG] comparado aos indivíduos sadios. O estudo incluiu 3 pacientes com função renal normal ($e\text{TFG} \geq 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$), 10 pacientes com insuficiência renal leve ($e\text{TFG} = 60 \text{ a } < 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$), 9 pacientes com insuficiência renal moderada ($e\text{TFG} = 30 \text{ a } < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$) e 10 pacientes com insuficiência renal grave ($e\text{TFG} = 15 \text{ a } < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) assim como 8 indivíduos com doença renal terminal em hemodiálise.

A C_{max} da canagliflozina era moderadamente aumentada em 13%, 29% e em 29% em pacientes com falência renal leve, moderada e severa, respectivamente, mas não em pacientes em hemodiálise. Em comparação aos indivíduos sadios, 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 pacientes com doença renal terminal e indivíduos sadios. A remoção da canagliflozina por hemodiálise foi insignificante.

Insuficiência hepática

Em relação aos pacientes com função hepática normal, as razões da média geométrica para C_{max} e ASC_{∞} da canagliflozina foram de 107% e 110%, respectivamente, em pacientes com Child-Pugh classe A (insuficiência hepática leve) e de 96% e 111%, respectivamente, em pacientes 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.

Crianças (menos de 18 anos de idade)

Não foram conduzidos estudos de caracterização da farmacocinética em pacientes pediátricos.

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 tubulos renais e feocromocitomas são considerados como específicos aos ratos. A indução de tumores nos tubulos 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.

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).

CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à canagliflozina ou aos excipientes da fórmula.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

InvokanaTM não foi estudado em pacientes com diabetes tipo 1 e, portanto, não é recomendado para uso nesta população.

InvokanaTM não deve ser usado para o tratamento de cetoacidose diabética ou em pacientes com uma eTFG < 45 mL/min/1,73m² (CrCl < 45 mL/min), pois ele não seria efetivo nestas condições.

Volume intravascular reduzido

Devido ao seu mecanismo de ação, **InvokanaTM** aumenta excreção pela urina da glicose e induz a diurese osmótica, que pode reduzir o volume intravascular. Pacientes mais suscetíveis 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.

Em estudos clínicos de **InvokanaTM**, 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. 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 **InvokanaTM**. Em pacientes susceptíveis 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 **InvokanaTM**.

Os pacientes devem ser orientados para relatar os sintomas relacionados ao volume intravascular reduzido. Estas reações adversas levaram, com pouca frequência, à descontinuação de **InvokanaTM** e foram frequentemente controladas com a modificação do esquema posológico para diminuição da pressão arterial (incluindo os diuréticos), mantendo o tratamento com **InvokanaTM**. Em pacientes com depleção do volume, recomenda-se a correção desta condição antes de iniciar o tratamento com **InvokanaTM**. A função renal deve ser avaliada antes do início do tratamento com **InvokanaTM**. Recomenda-se monitoramento mais frequente da função renal em pacientes com uma eTFG < 60 mL/min/1,73 m² (CrCl < 60 mL/min). **InvokanaTM** não deve ser usado em pacientes com uma eTFG < 45 mL/min/1,73 m² (CrCl < 45 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, **InvokanaTM** mostrou baixa incidência de hipoglicemia. A insulina e os secretagogos de insulina, como a sulfonilureia, sabidamente causam hipoglicemia. Quando **InvokanaTM** 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.

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. Homens e mulheres com histórico de infecções micóticas genitais eram mais suscetíveis a desenvolver uma infecção. Balanite ou balanopostite ocorreram principalmente em homens não

circuncisados; foram relatadas também ocorrências de fimose. Em uma análise combinada de 8 estudos clínicos, 0,2% dos homens se submeteram à circuncisão. A maioria das infecções micóticas genitais foram tratadas com terapias antifúngicas tópicas 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. Durante a gravidez, considerar terapias alternativas apropriadas, especialmente durante o segundo e terceiro trimestres. **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.

Fertilidade

O efeito da canagliflozina sobre a fertilidade não foi estudado em seres humanos. Não foram observados efeitos na fertilidade em estudos em animais.

Este medicamento 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 veículos e operar máquinas. No entanto, os pacientes devem ser alertados para o risco de hipoglicemias 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.

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 inibiu as enzimas 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 **InvokanaTM**, recomenda-se monitorar a A1C em pacientes recebendo **InvokanaTM** 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 **InvokanaTM** 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 13: 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 _{max} (90% IC)
Não é necessário ajustar a dose de InvokanaTM 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, simvastatina, 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_{max} de digoxina, possivelmente devido a uma interação no nível de P-gp. Os pacientes tratados com digoxina ou outros glicosídeos cardíacos (por exemplo, digoxina), devem ser monitorados adequadamente.

Tabela 14: Efeito da canagliflozina na exposição sistêmica de medicamentos coadministrados

Medicamento coadministrado	Dose do medicamento coadministrado	Dose de canagliflozina	Razão da Média Geométrica (Razão Com e Sem o Medicamento Coadministrado) Sem Efeito = 1,0		
				ASC ² (90% CI)	C _{max} (90% CI)
Não é necessário ajustar a dose de Invokana™ na coadministração com:					
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	hidroclorotiazida	0,99 (0,95; 1,00)	0,94 (0,87; 1,00)

		durante 7 dias		1,04)	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 com o uso de **InvokanaTM** pode diminuir de forma equivocada os níveis de 1,5-anidroglucitol (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 **InvokanaTM** irão apresentar teste positivo para glicose na urina.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar **InvokanaTM** 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

InvokanaTM 100 mg é um comprimido amarelo em formato de cápsula.

InvokanaTM 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.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos com 18 anos de idade ou mais

A dose recomendada de **InvokanaTM** é de 100 mg ou 300 mg uma vez ao dia. A dose de 300 mg pode ser considerada para pacientes com uma eTFG \geq 60 mL/min/1,73m² (CrCl \geq 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 **InvokanaTM**.

A dose inicial de 100 mg uma vez ao dia deve ser administrada em pacientes fazendo uso de diuréticos de alça e em pacientes \geq 75 anos de idade. Em pacientes com evidência de volume intravascular reduzido, recomenda-se a correção desta condição antes do início do tratamento com **InvokanaTM**. Para estes pacientes que estão tolerando 100 mg de **InvokanaTM** e que necessitam de maior controle glicêmico, a dose pode ser aumentada para 300 mg de **InvokanaTM**.

Quando **InvokanaTM** 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.

Modo de usar

InvokanaTM deve ser administrado por via oral uma vez ao dia, de preferência antes da primeira refeição do dia. 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.

Insuficiência renal

Em pacientes com uma taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) de 45 a < 60 mL/min/1,73m² (CrCl < 60 mL/min), a dose de **Invokana™** é limitada para 100 mg uma vez ao dia. **Invokana™** não deve ser iniciado em pacientes com uma eTFG < 45 mL/min/1,73m² (CrCl < 45 mL/min). **Invokana™** deve ser descontinuado quando a eTFG for constantemente < 45 mL/min/1,73 m² (CrCl < 45 mL/min).

Invokana™ não deve ser usado em pacientes com uma eTFG < 45 mL/min/1,73m² (CrCl < 45 mL/min), pois não seria efetivo nesta população de pacientes.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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 **Invokana™** 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 10285 pacientes com diabetes tipo 2, incluindo 3139 pacientes tratados com **Invokana™** 100 mg e 3506 pacientes tratados com **Invokana™** 300 mg em nove estudos Fase 3, duplo-cegos e controlados.

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 [A1C > 10 e $\leq 12\%$]. 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 semanas 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. Um estudo cardiovascular em andamento tem sido conduzido 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 15 apresenta uma lista das reações adversas relatadas em $\geq 2\%$ dos pacientes tratados com **Invokana™** nos quatro estudos clínicos controlados com placebo, de 6 semanas, agrupados (N=2313).

Tabela 15. Reações adversas de quatro estudos 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 Gastrintestinais			
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 **InvokanaTM** 100 mg, **InvokanaTM** 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 **InvokanaTM** 100 mg, **InvokanaTM** 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 **InvokanaTM** 100 mg, **InvokanaTM** 300 mg e placebo, respectivamente e inclui, também, os termos cistite, infecção renal e urossepse com incidências <1% em qualquer grupo de tratamento. Não houve desequilíbrio entre **InvokanaTM** 100 mg, **InvokanaTM** 300 mg e placebo para infecção renal ou urossepse.

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 **InvokanaTM** 100 mg, **InvokanaTM** 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 **InvokanaTM** 100 mg, **InvokanaTM** 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 **InvokanaTM** 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.

Descrição das reações adversas selecionadas

Volume intravascular reduzido

Na análise agrupada dos 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 **InvokanaTM** 100 mg, 1,3% para **InvokanaTM** 300 mg e 1,1% para o placebo. A incidência com o tratamento com **InvokanaTM** nos dois estudos controlados por ativo foi semelhante aos comparadores.

No estudo de desfecho cardiovascular, em que os pacientes eram, geralmente, idosos e com maior prevalência de comorbidades, as incidências de reações adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido foram 2,8% com **InvokanaTM** 100 mg, 4,6% com **InvokanaTM** 300 mg, e 1,9% com placebo.

Para avaliar os fatores de risco para estas reações adversas, uma análise agrupada maior (N=9439) de pacientes de oito estudos Fase 3 controlados, incluindo ambas as doses de **InvokanaTM**, foi conduzida.

Nesta análise agrupada, os pacientes tratados com diurético de alça, pacientes com insuficiência renal moderada (eTGF = 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 incidências foram 3,2% com **Invokana™** 100 mg e 8,8% com **Invokana™** 300 mg, comparado a 4,7% no grupo controle. Para pacientes com uma eTFG < 60 mL/min/1,73 m² (CrCl 30 < 60 mL/min) na linha de base, as incidências foram 4,8% com **Invokana™** 100 mg e 8,1% com **Invokana™** 300 mg comparado a 2,6% no grupo controle. Em pacientes com idade de 75 anos ou mais, as incidências foram 4,9% com **Invokana™** 100 mg e 8,7% com **Invokana™** 300 mg comparado a 2,6% no grupo controle.

No estudo de desfecho cardiovascular e na análise agrupada mais ampla, as descontinuações devido às reações adversas 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.

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 descontinuaram o uso de **Invokana™** devido à candidíase vulvovaginal.

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 descontinuaram o uso de **Invokana™** devido a

balanite por Cândida ou balanopostite. Foi relatada fímosse em 0,3% dos homens não circuncisados em uma análise agrupada de 8 estudos clínicos. Em uma análise agrupada, também foi relatada circuncisão em 0,2% dos pacientes homens tratados com canagliflozina.

Infecções do trato urinário

Infecções do trato urinário foram mais frequentemente relatadas para **InvokanaTM** 100 mg e 300 mg (5,95 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 pacientes 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 de 4237 pacientes com doença cardiovascular conhecida ou de alto risco, as taxas de incidência de fratura óssea foram de 16,3, 16,4 e 10,8 por 1000 pacientes-ano de exposição a **InvokanaTM** 100 mg, **InvokanaTM** 300 mg e placebo, respectivamente, com o desequilíbrio da fratura ocorrendo inicialmente nas primeiras 26 semanas de tratamento. Em outros estudos de diabetes tipo 2 com **InvokanaTM**, que envolveram uma população geral com diabetes de aproximadamente 5800 pacientes, não foi observada diferença no risco de fratura em relação ao controle. 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 **InvokanaTM**, respectivamente. 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 **InvokanaTM** 100 mg, 7,0% dos pacientes tratados com **InvokanaTM** 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.

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 **InvokanaTM**, 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 permanecem 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.

Após a descontinuação do tratamento com **Invokana™**, estas alterações nos resultados de laboratório melhoraram ou retornaram ao valor de base.

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 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 ($> 1,65 \text{ mmol/L}$ 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.

Segurança cardiovascular

Uma meta-análise prospectiva, pré-especificada, de eventos cardiovasculares independentemente avaliados de estudos clínicos Fase 2 e 3 em 9632 pacientes com diabetes tipo 2, incluindo 4327 pacientes que estavam participando de um estudo cardiovascular em andamento (pacientes com doença cardiovascular ou sob risco alto para doença cardiovascular), foi conduzida. A razão de risco para o desfecho primário (tempo para o evento múltiplo de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral não fatal, infarto do miocárdio não fatal, e angina instável exigindo hospitalização) para **Invokana™** (ambas as doses agrupadas) versus comparadores ativos e placebo combinados foi 0,91 (95% IC: 0,68, 1,22). As razões de risco para as doses de 100 mg e 300 mg foram semelhantes. Portanto, não houve evidência de aumento do risco cardiovascular com **Invokana™** 100 mg ou **Invokana™** 300 mg em relação aos comparadores.

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 incidências de 4,9%, 8,7% e 2,6% com **Invokana™** 100 mg, **Invokana™** 300 mg e grupo controle,

respectivamente. Foram relatadas reduções na eTFG (-3,6% e -5,2%) com 100 mg e 300 mg de **Invokana™**, respectivamente, comparado com o grupo controle (-3,0%).

Pacientes com eTFG 45 a < 60 mL/min/1,73 m² (CrCl 45 a < 60 ml/min)

Em uma análise de pacientes com uma eTFG 45 a < 60 mL/min/1,73 m² (CrCl 45 a < 60 ml/min) na linha de base, as incidências de reações adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido foram 4,6% com **Invokana™** 100 mg e 7,1% com **Invokana™** 300 mg relativo a 3,4% com placebo. Os níveis de creatinina sérica aumentaram em 4,9% e 7,3% para **Invokana™** 100 mg e 300 mg, respectivamente, relativo a 0,2% com placebo. Os níveis de nitrogênio ureico no sangue em 13,2% e 13,6% para **Invokana™** 100 mg e 300 mg, respectivamente, relativo a 0,7% com placebo. A proporção de pacientes com maiores reduções em eTFG (> 30%) em qualquer momento durante o tratamento foi 6,1%, 10,4% e 4,3% com **Invokana™** 100 mg, **Invokana™** 300 mg e placebo, respectivamente. No desfecho do estudo, 2,3% dos pacientes tratados com **Invokana™** 100 mg, 4,3% com **Invokana™** 300 mg e 3,5% com placebo apresentaram tais reduções.

As incidências de potássio sérico elevado (> 5,4 mEq/L e 15% acima da linha de base) foram 5,2% com **Invokana™** 100 mg, 9,1% com **Invokana™** 300 mg, e 5,5% com 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 poupadões de potássio e inibidores da enzima conversora de angiotensina. Em geral, as elevações foram transitórias e não necessitaram de tratamento específico.

Os níveis de fosfato sérico aumentaram em 3,3% e 4,2% para **Invokana™** 100 mg, **Invokana™** 300 mg, respectivamente, comparado a 1,1% para o placebo. As incidências de fosfato sérico elevado (> 1,65 mmol/L e 25% acima da linah de base) foram de 1,4% com **Invokana™** 100 mg, 1,3% com **Invokana™** 300 mg e 0,4% com placebo. Em geral, as elevações foram transitórias e não necessitaram de tratamento específico.

Atenção: este produto é um medicamento novo 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 de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Doses únicas de até 1600 mg de **Invokana™** em indivíduos sadios 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 hemodiálise. 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 – EMBALAGEM SECUNDÁRIA LATINA/ITÁLIA

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.3408

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen Ortho LLC

Gurabo, Porto Rico – EUA

Embalado por:

Janssen Cilag Spa.

Borgo San Michele – Latina – Itália

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

TM Marca de Ind. e Com.

Licenciado da Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br

Venda sob prescrição médica.



DIZERES LEGAIS – EMBALAGEM SECUNDÁRIA SJC/BRASIL

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.3408

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen Ortho LLC

Gurabo, Porto Rico – EUA

Embalado (emb. primária) por:

Janssen Cilag Spa.

Borgo San Michele – Latina – Itália

Importado e embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

TM Marca de Ind. e Com.

Licenciado da Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br

Venda sob prescrição médica.



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/02/2015	N/A	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/09/2014	0776588/14- 6	Inclusão de local de embalagem secundária	18/09/2014	Todos os itens de bula (Inclusão Inicial)	VP/VPS	100 mg e 300 mg comprimidos revestidos em embalagens com 10 e 30