

1. RCM INVOKANA ([clique aqui](#))

2. RCM VOKANAMET ([clique aqui](#))

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Invokana 100 mg comprimidos revestidos por película
Invokana 300 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Invokana 100 mg comprimidos revestidos por película

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

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 39,2 mg de lactose.

Invokana 300 mg comprimidos revestidos por película

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

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 117,78 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Invokana 100 mg comprimidos revestidos por película

O comprimido é amarelo, em forma de cápsula, com aproximadamente 11 mm de comprimento, de libertação imediata e revestido por película, com a gravação “CFZ” numa face e “100” na outra face.

Invokana 300 mg comprimidos revestidos por película

O comprimido é branco, em forma de cápsula, com aproximadamente 17 mm de comprimento, de libertação imediata e revestido por película, com a gravação “CFZ” numa face e “300” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Invokana é indicado para o tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 controlada insuficientemente, como um adjuvante da dieta e do exercício:

- em monoterapia, quando a metformina é considerada inapropriada devido a intolerância ou contraindicações
- em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes.

Para resultados de estudos relacionados com terapias de associação, efeitos no controlo glicémico, eventos cardiovasculares e eventos renais e as populações estudadas, ver secções 4.4, 4.5 e 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial recomendada de canagliflozina é 100 mg, uma vez ao dia. Nos doentes que toleram 100 mg de canagliflozina uma vez ao dia, com uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ≥ 60 ml/min/1,73 m² ou uma CrCl ≥ 60 ml/min e que necessitam de um controlo glicémico mais apertado, a dose pode ser aumentada para 300 mg uma vez ao dia (ver secção 4.4). Ver as recomendações de ajuste da dose de acordo com a TFGe na tabela 1.

Recomenda-se precaução no aumento da dose em doentes com idade ≥ 75 anos, doentes com doença cardiovascular conhecida, ou outros doentes para os quais a diurese inicial induzida pela canagliflozina representa um risco (ver secção 4.4). Em doentes com evidência de depleção de volume, recomenda-se que esta condição seja corrigida antes de iniciar o tratamento com canagliflozina (ver secção 4.4).

Quando canagliflozina é utilizada como terapêutica de associação com insulina ou um secretagogo de insulina (ex. sulfonilureia), pode ser considerada uma dose mais baixa de insulina ou do secretagogo de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secções 4.5 e 4.8).

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos de idade)

A função renal e o risco de depleção de volume devem ser tidos em consideração (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Para o tratamento de doença renal diabética, em associação com os cuidados de saúde habituais (p. ex., inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) ou antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA) deve ser utilizada uma dose de 100 mg de canagliflozina, uma vez ao dia (ver tabela 1). Dado que a eficácia de redução glicémica de canagliflozina está diminuída em doentes com compromisso renal moderado e, provavelmente, ausente em doentes com compromisso renal grave, caso seja necessário um controlo glicémico adicional, deve ser considerada a combinação com outros agentes anti-hiperglicémicos. Ver as recomendações de ajuste da dose de acordo com a TFGe na tabela 1.

Tabela 1: Recomendações de ajuste da dose^a

TFGe (ml/min/1,73 m ²) ou CrCl (ml/min)	Dose total diária de canagliflozina
≥ 60	Iniciar com 100 mg. Em doentes que tolerem 100 mg e que necessitem de controlo glicémico adicional, a dose pode ser aumentada para 300 mg.
30 a $< 60^b$	Utilizar 100 mg.
$< 30^{b,c}$	Continuar com 100 mg em doentes que já estejam a tomar Invokana. ^d Invokana não deve ser iniciado.

^a Ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2.

^b Caso seja necessário um controlo glicémico adicional, deve ser considerada a combinação com outros agentes anti-hiperglicémicos

^c Com razão albumina/creatinina na urina > 300 mg/g

^d Continuar a dose até diálise ou transplante renal.

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado.

A canagliflozina ainda não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave e a sua utilização nestes doentes não é recomendada (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de canagliflozina em crianças com menos de 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Por via oral.

Invokana deve ser administrado por via oral, uma vez ao dia, de preferência antes da primeira refeição do dia. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros.

Em caso de falha de uma dose, esta deve ser tomada assim que o doente se lembre. Contudo, não deve ser tomada uma dose dupla no mesmo dia.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Compromisso renal

A eficácia de canagliflozina para o controlo glicémico depende da função renal, é reduzida em doentes com compromisso renal moderado e provavelmente ausente em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.2).

Em doentes com uma TFGe < 60 ml/min/1,73 m² ou uma CrCl < 60 ml/min, foi notificada uma maior incidência de reações adversas associadas a depleção de volume (ex. tonturas posturais, hipotensão ortostática, hipotensão), particularmente com a dose de 300 mg. Adicionalmente, nestes doentes foram notificados mais acontecimentos de potássio elevado e maiores aumentos da creatinina sérica e de azoto ureico sérico (ver secção 4.8).

Assim, a dose de canagliflozina deve ser limitada a 100 mg uma vez ao dia em doentes com TFGe < 60 ml/min/1,73m² ou CrCl < 60 ml/min (ver secção 4.2).

Independentemente da TFGe pré-tratamento, os doentes a tomar canagliflozina apresentaram uma diminuição inicial da TFGe, que continuou a atenuar-se ao longo do tempo (ver secções 4.8 e 5.1).

É recomendada a monitorização da função renal da seguinte forma:

- Antes da iniciação de canagliflozina e, pelo menos, anualmente daí em diante (ver secções 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2)
- Antes da iniciação de medicamentos concomitantes que possam reduzir a função renal e periodicamente daí em diante.

Existe experiência com canagliflozina no tratamento da doença renal diabética (TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m²), com e sem albuminúria. Embora ambos os grupos de doentes tenham beneficiado do tratamento, os doentes com albuminúria podem beneficiar mais do tratamento com canagliflozina.

Utilização em doentes em risco de reações adversas relacionadas com a depleção de volume

Devido ao seu mecanismo de ação, canagliflozina, ao aumentar a excreção urinária de glicose (EUG) induz uma diurese osmótica, que pode reduzir o volume intravascular e diminuir a tensão arterial (ver secção 5.1). Em ensaios clínicos controlados com canagliflozina, os aumentos de reações adversas relacionadas com a depleção de volume (ex.: tonturas posturais, hipotensão ortostática ou hipotensão)

foram observados com maior frequência com a dose de 300 mg e ocorreram mais frequentemente nos primeiros três meses (ver secção 4.8).

Aconselha-se precaução em doentes cuja diminuição da pressão sanguínea induzida pela canagliflozina representa um risco, tais como doentes com doença cardiovascular, doentes com uma TFG_e < 60 ml/min/1,73 m², doentes a fazer terapêutica anti-hipertensiva com história de hipotensão, doentes a fazer diuréticos, ou doentes idosos (≥ 65 anos de idade) (ver secção 4.2 e 4.8).

Devido à depleção de volume, foram observadas diminuições geralmente pequenas, em média, na TFG_e nas primeiras 6 semanas após o início do tratamento com canagliflozina. Em doentes suscetíveis a reduções mais elevadas no volume intravascular conforme descrito acima, foram por vezes observadas maiores reduções na TFG_e (> 30%), que subsequentemente melhoraram, e que raramente requereram interrupção do tratamento com canagliflozina (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser aconselhados a notificar sintomas de depleção de volume. A canagliflozina não é recomendada em doentes a receber diuréticos da ansa (ver secção 4.5) ou com depleção de volume, por exemplo, devido a uma doença aguda (como a doença gastrointestinal).

Em doentes tratados com canagliflozina, no caso de intercorrências que possam levar à depleção de volume (tais como doença gastrointestinal), recomenda-se monitorização cuidadosa do estado do volume (ex. exame físico, medição da tensão arterial, análises laboratoriais incluindo testes da função renal), e dos eletrólitos séricos. Pode ser considerada a interrupção temporária do tratamento com canagliflozina em doentes que desenvolvem depleção de volume durante a terapêutica com canagliflozina até esta condição ser corrigida. Em caso de interrupção, deve-se considerar uma monitorização mais frequente da glicemia.

Cetoacidose diabética

Foram notificados casos raros de cetoacidose diabética (CAD), incluindo casos de risco de vida e fatais, em doentes tratados com inibidores do SGLT2, incluindo canagliflozina. Em alguns dos casos, a condição apresentada foi atípica, observando-se um aumento apenas moderado dos níveis glicémicos, abaixo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Desconhece-se se é mais provável ocorrer CAD com doses mais elevadas de canagliflozina. O risco de CAD aparenta ser superior em doentes com diminuição moderada a grave da função renal e que necessitam de insulina.

O risco de cetoacidose diabética deve ser considerado em caso de sintomas não específicos, tais como náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade em respirar, confusão, fadiga ou sonolência involuntárias. Caso estes sintomas ocorram, os doentes devem ser avaliados para a cetoacidose imediatamente, independentemente do nível de glicose no sangue.

Em doentes em que se suspeite ou diagnostique CAD, o tratamento com canagliflozina deve ser imediatamente descontinuado.

O tratamento deve ser interrompido em doentes hospitalizados para efetuar procedimentos cirúrgicos *major* ou no caso de doenças agudas graves. Recomenda-se a monitorização dos níveis de corpos cetónicos nesses doentes. É preferível a medição dos níveis de corpos cetónicos no sangue em vez de na urina. O tratamento com canagliflozina pode ser reiniciado quando os valores de corpos cetónicos forem normais e o estado do doente estiver estabilizado.

Antes de iniciar canagliflozina devem considerar-se os fatores de predisposição de cetoacidose no histórico do doente.

Dos doentes que podem estar em maior risco de CAD incluem-se os doentes com baixa reserva funcional de células beta (ex.: doentes com diabetes tipo 2 com baixos níveis de péptido C ou diabetes latente autoimune do adulto (LADA) ou doentes com história de pancreatite), doentes com condições que conduzam a restrição de ingestão alimentar ou desidratação grave, doentes com redução súbita dos

níveis de insulina, doentes com aumento das necessidades de insulina devido a doença aguda, cirurgia ou abuso de álcool. Os inibidores do SGLT2 devem ser utilizados com precaução nestes doentes.

Não é recomendado reiniciar o tratamento com um inibidor do SGLT2 em doentes com CAD prévia durante o tratamento com um inibidor do SGLT2, a não ser que outro fator precipitante tenha sido identificado e resolvido.

A segurança e a eficácia da canagliflozina em doentes com diabetes tipo 1 não foram estabelecidas e a canagliflozina não deve ser utilizada para o tratamento de doentes com diabetes tipo 1. Dados limitados de estudos clínicos sugerem que a CAD ocorre com frequência quando os doentes com diabetes tipo 1 são tratados com inibidores do SGLT2.

Amputações dos membros inferiores

Em estudos de longa duração de canagliflozina em doentes com diabetes tipo 2, com doença cardiovascular (DCV) estabelecida ou pelo menos 2 fatores de risco para DCV, Invokana foi associado a um aumento do risco de amputação dos membros inferiores em comparação com o placebo (0,63 vs. 0,34 eventos por 100 doentes-ano, respetivamente), e este aumento ocorreu primariamente no dedo do pé e no médio pé (ver secção 4.8). Num estudo clínico de longo prazo com doentes com diabetes tipo 2 e doença renal diabética, não foram observadas diferenças no risco de amputação dos membros inferiores nos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina em comparação com o placebo. Neste estudo, foram aplicadas as medidas preventivas abaixo descritas. Como não foi estabelecido um mecanismo subjacente, os fatores de risco para a amputação, para além de fatores de risco gerais, são desconhecidos.

Antes de iniciar o tratamento com Invokana, deve considerar fatores nos antecedentes do doente que podem aumentar o risco para amputação. Como medidas de precaução, deve considerar-se a monitorização cuidadosa de doentes com risco elevado para amputação e o aconselhamento aos doentes acerca da importância dos cuidados preventivos de rotina com os pés e da manutenção de uma hidratação adequada. Também se deve considerar interromper o tratamento com Invokana em doentes que desenvolvam eventos que possam preceder uma amputação, como úlcera cutânea nas extremidades inferiores, infeção, osteomielite ou gangrena.

Fasciite necrotizante do períneo (gangrena de Fournier)

Durante a exposição pós-comercialização foram registados casos de fasciite necrotizante do períneo (também conhecida como gangrena de Fournier) em doentes do sexo feminino e masculino a tomar inibidores do SGLT2. Este é um evento raro, mas grave e potencialmente fatal, que requer intervenção cirúrgica urgente e tratamento com antibióticos.

Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica se sentirem um conjunto de sintomas de dor, sensibilidade, eritema ou inchaço na área genital ou perineal, com febre ou mal-estar. Esteja ciente de que a infeção urogenital ou o abscesso perineal podem preceder a fasciite necrotizante. Se houver suspeita de gangrena de Fournier, Invokana deve ser descontinuado e deve ser instituído tratamento imediato (incluindo antibióticos e desbridamento cirúrgico).

Hematócrito elevado

Durante o tratamento com canagliflozina foi observado um aumento do hematócrito (ver secção 4.8); assim, justifica-se uma monitorização cuidadosa em doentes já com hematócrito elevado.

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Os doentes idosos podem ter maior risco de depleção de volume, são mais suscetíveis a serem tratados com diuréticos e a apresentarem compromisso da função renal. Em doentes com idade ≥ 75 anos, foi notificada uma maior incidência de reações adversas associadas a depleção de volume (ex. tonturas

posturais, hipotensão ortostática, hipotensão). Adicionalmente, nestes doentes foram notificadas maiores reduções na TFG_e (ver secções 4.2 e 4.8).

Infeções micóticas genitais

Em estudos clínicos com canagliflozina, foi notificada candidíase vulvovaginal em mulheres e balanite ou balanopostite em homens, que são consistentes com o mecanismo de inibição do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2) com EUG (ver secção 4.8). Os doentes do sexo masculino e do sexo feminino com história de infeções micóticas genitais apresentavam maior probabilidade de desenvolverem uma infeção. A balanite ou balanopostite ocorreram principalmente em doentes do sexo masculino não circuncidados que em alguns casos, resultaram em fimose e/ou circuncisão. A maioria das infeções micóticas genitais foi tratada com tratamentos antifúngicos tópicos, quer prescritos por um profissional de saúde quer por automedicação, durante o tratamento com canagliflozina.

Infeções do trato urinário

Foram notificados casos pós-comercialização de infeções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite e urossépsis, em doentes tratados com canagliflozina, levando frequentemente à interrupção do tratamento. A interrupção temporária de canagliflozina deve ser considerada em doentes com infeções do trato urinário complicadas.

Insuficiência cardíaca

A experiência na classe III da New York Heart Association (NYHA) é limitada, e não existe experiência em ensaios clínicos com canagliflozina na classe IV da NYHA.

Análises laboratoriais da urina

Devido ao seu mecanismo de ação, os doentes em tratamento com canagliflozina apresentam um resultado positivo no teste de glicose na urina.

Intolerância à lactose

Os comprimidos contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase total ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Diuréticos

A canagliflozina pode aumentar o efeito dos diuréticos e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão. (ver secção 4.4).

Insulina e secretagogos de insulina

A insulina e os secretagogos de insulina, tais como as sulfonilureias, podem causar hipoglicemia. Deste modo, pode ser necessária uma dose mais baixa de insulina ou de secretagogo de insulina para

reduzir o risco de hipoglicemia quando utilizada em combinação com canagliflozina (ver secções 4.2 e 4.8).

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos na canagliflozina

O metabolismo da canagliflozina é principalmente efetuado via conjugação com glucuronido mediado pela enzima UDP glucuronil transferase 1A9 (UGT1A9) e 2B4 (UGT2B4). A canagliflozina é transportada pela glicoproteína-P (gp-P) e pela proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP).

Os indutores enzimáticos (tais como a erva de São João [*Hypericum perforatum*], rifampicina, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, ritonavir, efavirenz) podem diminuir a exposição à canagliflozina. Após a administração concomitante de canagliflozina com rifampicina (um indutor de vários transportadores ativos e enzimas metabolizadoras de medicamentos), foram observadas reduções de 51% e 28% na exposição sistémica (AUC) e na concentração máxima (C_{max}) de canagliflozina. Estas diminuições na exposição à canagliflozina podem diminuir a eficácia.

Se um indutor combinado destas enzimas UGTs e de proteínas de transporte for administrado concomitantemente com canagliflozina, é apropriado efetuar a monitorização do controlo da glicemia para avaliar a resposta à canagliflozina. Se um indutor destas enzimas UGT for administrado concomitantemente com canagliflozina, deve-se considerar o aumento da dose para 300 mg uma vez ao dia em doentes que toleram 100 mg de canagliflozina uma vez ao dia, que apresentam uma TFG_e ≥ 60 ml/min/1,73 m² ou CrCl ≥ 60 ml/min e necessitam de um controlo adicional da glicemia. Em doentes a tomar 100 mg de canagliflozina com uma TFG_e de 45 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m² ou CrCl de 45 ml/min a < 60 ml/min, que estão a receber terapêutica concomitante com um indutor da enzima UGT e que requerem controlo glicémico adicional, devem ser consideradas outras terapêuticas hipoglicemiantes (ver secção 4.2 e 4.4).

A colestiramina pode reduzir potencialmente a exposição à canagliflozina. A dose de canagliflozina deve ser administrada pelo menos 1 hora antes ou 4-6 horas após a administração de sequestradores de ácidos biliares de forma a minimizar uma possível interferência com a absorção.

Os estudos de interação sugerem que a farmacocinética da canagliflozina não é alterada pela metformina, hidroclorotiazida, contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel), ciclosporina, e/ou probenecida.

Efeitos da canagliflozina noutros medicamentos

Digoxina

A combinação de 300 mg de canagliflozina, uma vez ao dia, durante 7 dias com uma dose única de 0,5 mg de digoxina, seguida de 0,25 mg diariamente durante 6 dias, resultou num aumento de 20% na AUC e num aumento de 36% na C_{max} da digoxina, provavelmente devido à inibição da gp-P. A inibição da gp-P por parte da canagliflozina foi observada *in vitro*. Os doentes que estão a tomar digoxina ou outros glicosídeos cardíacos (ex.: digitoxina) devem ser monitorizados de forma apropriada.

Dabigatran

O efeito da administração concomitante de canagliflozina (um inibidor fraco da gp-P) e dabigatran etexilato (um substrato da gp-P) não foi estudado. As concentrações de dabigatran podem aumentar com a presença de canagliflozina pelo que se deve monitorizar (investigar sinais de hemorragia ou anemia) quando dabigatran é combinado com canagliflozina.

Sinvastatina

A combinação de 300 mg de canagliflozina, uma vez ao dia, durante 6 dias com uma dose única de 40 mg de sinvastatina (substrato do CYP3A4) resultou num aumento de 12% na AUC e de 9% na C_{max} da sinvastatina e num aumento de 18% na AUC e de 26% na C_{max} do ácido da sinvastatina. Os

aumentos na exposição da sinvastatina e do ácido da sinvastatina não são considerados clinicamente relevantes.

Não pode ser excluída a inibição da BCRP pela canagliflozina a nível intestinal e, deste modo, pode ocorrer um aumento da exposição de medicamentos transportados pela BCRP, como por exemplo, certas estatinas como a rosuvastatina e alguns medicamentos anti-cancerígenos.

Em estudos de interação, a canagliflozina no estado estacionário não teve um efeito clinicamente relevante na farmacocinética da metformina, contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrol), glibenclamida, paracetamol, hidroclorotiazida, ou varfarina.

Interferência medicamentosa/teste de laboratório

Teste 1,5-AG

Os aumentos da excreção urinária de glicose com Invokana podem, erradamente, diminuir os níveis de 1,5-anidroglicitol (1,5-AG) e fazer com que as determinações de 1,5-AG não sejam confiáveis para a avaliação do controlo glicémico. Deste modo, os testes de 1,5-AG não devem ser utilizados para avaliar o controlo glicémico em doentes a tomar canagliflozina. Para mais detalhes, é aconselhável entrar em contacto com o fabricante específico do teste 1,5-AG.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de canagliflozina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Canagliflozina não deve ser utilizada durante a gravidez. Quando a gravidez é detetada, o tratamento com canagliflozina deve ser interrompido.

Amamentação

Desconhece-se se a canagliflozina e/ou os seus metabolitos são excretados no leite materno humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais revelaram excreção de canagliflozina/metabolitos no leite, bem como efeitos mediados farmacologicamente na descendência em amamentação e ratos jovens expostos à canagliflozina (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para o recém-nascido/lactente. Canagliflozina não deve ser utilizada durante a amamentação.

Fertilidade

Não foram efetuados estudos sobre os efeitos da canagliflozina na fertilidade do ser humano. Nos estudos em animais, não foram observados efeitos na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da canagliflozina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando canagliflozina é utilizado como terapêutica em associação com insulina ou com um secretagogo de insulina, e para o risco elevado de reações adversas relacionadas com a depleção do volume, tais como tonturas posturais (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de canagliflozina foi avaliada em 22.645 doentes com diabetes tipo 2, incluindo 13.278 doentes tratados com canagliflozina e 9.367 doentes tratados com um comparador em 15 ensaios clínicos de fase 3 e fase 4, controlados e em dupla ocultação. Um total de 10.134 doentes foram tratados em dois estudos cardiovasculares específicos, com uma exposição média de 149 semanas (223 semanas no estudo CANVAS e 94 semanas no estudo CNVAS-R) e 8.114 doentes foram tratados em 12 ensaios clínicos de fase 3 e 4, controlados e em dupla ocultação, com uma exposição média de 49 semanas. Num estudo dedicado dos resultados renais, um total de 4.397 doentes com diabetes tipo 2 e doença renal diabética teve uma duração de exposição média de 11 semanas

A principal avaliação da segurança e tolerabilidade foi realizada numa análise agrupada (n = 2.313) de quatro ensaios clínicos controlados com placebo, com duração de 26 semanas (monoterapia e terapêutica em associação com metformina, metformina e uma sulfonilureia, e metformina e pioglitazona). As reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram a hipoglicemia em combinação com insulina ou uma sulfonilureia, candidíase vulvovaginal, infeção do trato urinário e poliúria ou polaquiúria (i.e. frequência urinária). As reações adversas que conduziram à descontinuação de $\geq 0,5\%$ de todos os doentes tratados com canagliflozina nestes estudos foram a candidíase vulvovaginal (0,7% dos doentes do sexo feminino) e balanite ou balanopostite (0,5% dos doentes do sexo masculino). Foram realizadas análises adicionais de segurança (incluindo dados de longa duração) a partir de dados de todo o programa da canagliflozina (estudos controlados por placebo e por controlo ativo) para avaliar as reações adversas notificadas, de forma a identificar reações adversas (tabela 2) (ver secções 4.2 e 4.4).

Tabela de reações adversas

As reações adversas da tabela 2 são baseadas na análise agrupada dos estudos controlados com placebo e controlo ativo acima descritos. São também incluídas nesta tabela as reações adversas notificadas na utilização pós-comercialização mundial de canagliflozina. As reações adversas listadas são classificadas de acordo com a frequência e classe de sistema de órgãos. As categorias de frequência são definidas de acordo com a convenção que se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2: Tabela das reações adversas (MedDRA) de estudos controlados com placebo e controlo ativo e da experiência pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos Frequência	Reação adversa
<i>Infeções e infestações</i>	
Muito frequente	Candidíase vulvovaginal ^{b,j}
Frequente	Balanite ou balanopostite ^{b,k} , infeção do trato urinário ^c (foram notificadas pielonefrite e urossépsis na pós-comercialização)
Desconhecido	Fasciite necrotizante do períneo (gangrena de Fournier) ^d
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Raros	Reação anafilática
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Muito frequente	Hipoglicemia em combinação com insulina ou sulfonilureia ^c
Pouco frequente	Desidratação ^a
Raros	Cetoacidose diabética ^b
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Pouco frequente	Tonturas posturais ^a , Síncope ^a

Vasculopatias	
Pouco frequente	Hipotensão ^a , Hipotensão Ortostática ^a
Doenças gastrointestinais	
Frequente	Obstipação, Sede ^f , Náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequente	Fotossensibilidade, Erupção cutânea ^g Urticária
Raros	Angioedema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequente	Fratura óssea ^h
Doenças renais e urinárias	
Frequente	Poliúria ou Polaquiúria ⁱ
Pouco frequente	Insuficiência renal (principalmente no contexto de depleção de volume)
Exames complementares de diagnóstico	
Frequente	Dislipidemia ^l , Aumento do hematócrito ^{b,m}
Pouco frequente	Aumento da creatinina no sangue ^{b,n} , Aumento da ureia no sangue ^{b,o} , Aumento de potássio no sangue ^{b,p} , Aumento de fosfato no sangue ^q
Procedimentos cirúrgicos e médicos	
Pouco frequentes	Amputações dos membros inferiores (principalmente do dedo e peito do pé) especialmente em doentes com risco elevado para doença cardíaca ^b

^a Relacionado com a depleção de volume; ver secção 4.4 e descrição da reação adversa (RA) abaixo.

^b Ver secção 4.4 e descrição da RA abaixo.

^c Ver descrição da RA abaixo.

^d Ver secção 4.4.

^e Os perfis de dados de segurança provenientes dos estudos *pivot* (incluindo estudos com doentes com compromisso renal moderado; doentes idosos [≥ 55 anos de idade a ≤ 80 anos de idade]; doentes com um risco CV e renal aumentado) foram, de um modo geral, consistentes com as reações adversas identificadas nesta tabela.

^f Sede inclui os termos sede, xerostomia e polidipsia.

^g A erupção cutânea inclui os termos erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea pustular e erupção cutânea vesicular.

^h Relativa a fraturas ósseas; ver descrição da RA abaixo.

ⁱ A poliúria ou polaquiúria inclui os termos poliúria, polaquiúria, urgência miccional, noctúria e aumento do volume urinário.

^j A candidíase vulvovaginal inclui os termos candidíase vulvovaginal, infeção micótica vulvovaginal, vulvovaginite, infeção vaginal, vulvite e infeção fúngica genital.

^k A balanite ou balanopostite inclui os termos balanite, balanopostite, balanite por candida e infeção fúngica genital.

^l O aumento percentual médio desde a avaliação inicial para canagliflozina 100 mg e 300 mg *versus* placebo foi respetivamente, 3,4% e 5,2% *versus* 0,9% colesterol total; 9,4% e 10,3% *versus* 4,0% colesterol HDL; 5,7% e 9,3% *versus* 1,3% colesterol LDL; 2,2% e 4,4% *versus* 0,7% colesterol não-HDL; 2,4% e 0,0% *versus* 7,6% triglicéridos.

^m As alterações médias no hematócrito desde a avaliação inicial foram de 2,4% e 2,5% para canagliflozina 100 mg e 300 mg respetivamente, comparado com 0,0% para o placebo.

ⁿ As alterações percentuais médias da creatinina desde a avaliação inicial foram de 2,8% e 4,0% para canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 1,5% para o placebo.

^o As alterações percentuais médias de azoto ureico sérico desde a avaliação inicial foram de 17,1% e 18,0% para canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 2,7% para o placebo.

^p As alterações percentuais médias de potássio no sangue desde a avaliação inicial foram de 0,5% e 1,0% para canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 0,6% para o placebo.

^q As alterações percentuais médias de fosfato sérico desde a avaliação inicial foram de 3,6% e 5,1% para canagliflozina 100 mg e 300 mg, comparado com 1,5% para o placebo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Cetoacidose diabética

Num estudo a longo prazo dos resultados renais em doentes com diabetes tipo 2 e doença renal diabética, as taxas de incidência dos eventos adjudicados de cetoacidose diabética (CAD) foram de

0,21 (0,5%; 12/2,200) e de 0,03 (0,1%; 2/2,197) por 100 doentes-ano de seguimento com 100 mg de canagliflozina e placebo, respetivamente; dos 14 doentes com CAD, 8 (7 a tomar 100 mg de canagliflozina e 1 a tomar placebo) tinham uma TFGe pré-tratamento entre 30 ml/min/1,73 m² e < 45 ml/min/1,73 m² (ver secção 4.4).

Amputações dos membros inferiores

Em doentes com diabetes tipo 2 que tiveram doença cardiovascular estabelecida ou pelo menos dois fatores de risco para doença cardiovascular, a canagliflozina foi associada a um aumento do risco de amputações dos membros inferiores, tal como observado no Programa Integrado CANVAS, composto pelo CANVAS e CANVAS-R, dois ensaios de grande dimensão, de longa duração, aleatorizados, controlados por placebo, que avaliaram 10.134 doentes. O desequilíbrio ocorreu nas primeiras 26 semanas de tratamento. Os doentes nos estudos CANVAS e CANVAS-R foram seguidos por uma média de 5,7 e 2,1 anos, respetivamente. Independentemente do tratamento com canagliflozina ou placebo, o risco de amputação foi mais elevado em doentes com antecedentes de amputação, doença vascular periférica e neuropatia, no nível basal. O risco de amputação dos membros inferiores não foi dependente da dose. Os resultados do Programa Integrado CANVAS são apresentados na tabela 3.

Não foram observadas diferenças no risco de amputações dos membros inferiores associado à utilização de 100 mg de canagliflozina em comparação com o placebo (1,2 vs. 1,1 eventos por 100 doentes-ano, respetivamente [HR: 1,11; IC 95% 0,79; 1,56]) no CREDENCE, um estudo de longo prazo dos resultados renais com 4.397 doentes com diabetes tipo 2 e doença renal diabética (ver secção 4.4). Noutros estudos de diabetes tipo 2 com canagliflozina, que incluíram uma população diabética geral de 8.114 doentes, não foram observadas diferenças no risco de amputação dos membros inferiores, em relação ao controlo.

Tabela 3: Análise integrada das amputações nos estudos CANVAS e CANVAS-R

	Placebo N = 4.344	canagliflozina N = 5.790
Número total de indivíduos com eventos, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Taxa de incidência (por 100doentes-ano)	0,34	0,63
HR (IC 95%) vs. placebo		1,97 (1,41; 2,75)
Amputações <i>Minor</i> , n (%) [*]	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Amputações <i>Major</i> , n (%) [†]	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Nota: A incidência é baseada no número de doentes com pelo menos uma amputação, e não no número total de eventos de amputação. O seguimento de um doente é calculado a partir do Dia 1 até à data do primeiro evento de amputação. Alguns doentes foram submetidos a mais do que uma amputação. A percentagem de amputações *minor* e *major* é baseada no maior nível de amputação para cada doente.

^{*} Dedo e peito do pé

[†] Tornozelo, abaixo do joelho e acima do joelho

Dos indivíduos no Programa CANVAS que foram submetidos a uma amputação, o dedo e o médio-pé foram os locais mais frequentes (71%) em ambos os grupos de tratamento (tabela 3). Foram observadas amputações múltiplas (algumas envolvendo ambos os membros) raramente e em proporções semelhantes em ambos os grupos de tratamento.

Infeções dos membros inferiores, úlceras do pé diabético, doença arterial periférica e gangrena foram os eventos médicos mais frequentemente associados com a necessidade de amputação, em ambos os grupos de tratamento (ver secção 4.4).

Reações adversas relacionadas com a depleção de volume

Na análise agrupada dos quatro estudos controlados com placebo, com duração de 26 semanas, a incidência de todas as reações adversas relacionadas com a depleção de volume (ex. tonturas posturais, hipotensão ortostática, hipotensão, desidratação e síncope) foi de 1,2% para 100 mg de canagliflozina, 1,3% para 300 mg de canagliflozina e 1,1% para o placebo. A incidência com o tratamento com canagliflozina nos dois estudos com controlos ativos foi similar à dos comparadores.

Num dos estudos cardiovasculares dedicados de longa duração (CANVAS), no qual os doentes eram, de um modo geral, mais velhos com uma maior taxa de complicações devido à diabetes, as taxas de incidência de reações adversas relacionadas com a depleção de volume foram de 2,3 eventos com 100 mg de canagliflozina, 2,9 eventos com 300 mg de canagliflozina e 1,9 eventos com placebo, por 100 indivíduos-ano.

Para avaliar os fatores de risco para estas reações adversas, foi realizada uma análise agrupada mais alargada (N = 12.441) de doentes de 13 estudos controlados, de fase 3 e fase 4, que incluíram ambas as doses de canagliflozina. Nesta análise agrupada, os doentes com diuréticos da ansa, doentes com uma TFG basal de 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², e doentes com idade ≥ 75 anos apresentaram, de um modo geral, maior incidência destas reações adversas. Para os doentes com diuréticos da ansa, as taxas de incidência foram de 5,0 eventos com 100 mg de canagliflozina e 5,7 eventos com 300 mg de canagliflozina em comparação com 4,1 eventos por 100 doentes-ano de exposição para o grupo de controlo. Para doentes com uma TFG basal de 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², as taxas de incidência foram de 5,2 com 100 mg de canagliflozina e 5,4 com 300 mg de canagliflozina em comparação com 3,1 eventos por 100 doentes-ano de exposição para o grupo de controlo. Em doentes com idade ≥ 75 anos, as taxas de incidência foram de 5,3 com 100 mg de canagliflozina e 6,1 com 300 mg de canagliflozina em comparação com 2,4 eventos por 100 doentes-ano de exposição no grupo de controlo (ver secções 4.2 e 4.4).

Num estudo a longo prazo dos resultados renais em doentes com diabetes do tipo 2 e doença renal diabética, a taxa de incidência de eventos relacionados com a depleção de volume foi de 2,84 e 2,35 eventos por 100 doentes-ano para 100 mg de canagliflozina e placebo, respetivamente. Foi observado o aumento da taxa de incidência com a diminuição da TFG. Em indivíduos com uma TFG de 30 ml/min/1,73 m² a < 45 ml/min/1,73 m², a taxa de incidência da depleção de volume foi superior no grupo de canagliflozina (4,91 eventos por 100 doentes-ano) em comparação com o grupo de placebo (2,60 eventos por 100 doentes-ano); contudo, nos subgrupos de TFG ≥ 45 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m² e de TFG 60 ml/min/1,73 m² a < 90 ml/min/1,73 m², a taxa de incidência intergrupos foi semelhante.

No estudo cardiovascular dedicado e na análise agrupada alargada, bem como num estudo dedicado dos resultados renais, as descontinuações devido a reações adversas relacionadas com a depleção de volume e reações adversas graves relacionadas com a depleção de volume não aumentaram com canagliflozina.

Hipoglicemia em terapêutica de associação com insulina ou secretagogos de insulina

A frequência de hipoglicemia foi baixa (aproximadamente de 4%) entre os grupos de tratamento, incluindo o placebo, quando utilizada em monoterapia ou em terapêutica de associação com a metformina. Quando canagliflozina foi associada à terapêutica com insulina, observou-se hipoglicemia em 49,3%, 48,2% e 36,8% dos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina e placebo, respetivamente, tendo ocorrido hipoglicemia grave em 1,8%, 2,7% e 2,5% dos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina e placebo, respetivamente. Quando canagliflozina foi associado à terapêutica com sulfonilureia, observou-se hipoglicemia em 4,1%, 12,5% e 5,8% dos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina e placebo, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.5).

Infeções micóticas genitais

A candidíase vulvovaginal (incluindo a vulvovaginite e infeção vulvovaginal micótica) foi notificada em 10,4% e 11,4% dos doentes do sexo feminino tratados com 100 mg de canagliflozina e 300 mg de canagliflozina, respetivamente, em comparação com 3,2% nos doentes do sexo feminino tratados com placebo. A maioria das notificações de candidíase vulvovaginal ocorreram durante os primeiros quatro meses de tratamento com canagliflozina. Entre os doentes do sexo feminino a tomar canagliflozina, 2,3% sofreram mais do que uma infeção. De um modo geral, 0,7% de todos os doentes do sexo feminino descontinuaram o tratamento com canagliflozina devido a candidíase vulvovaginal

(ver secção 4.4). No Programa CANVAS, a mediana da duração da infeção foi mais longa no grupo de tratamento com canagliflozina em comparação ao grupo de tratamento com placebo.

A balanite ou balanopostite por *Candida* ocorreu em doentes do sexo masculino numa taxa de 2,98 e 0,79 eventos por 100 doentes-ano para a canagliflozina e placebo, respetivamente. Entre os doentes do sexo masculino a tomar canagliflozina, 2,4% sofreram mais do que uma infeção. A descontinuação da canagliflozina por doentes do sexo masculino devido a balanite ou balanopostite por *Candida* ocorreu numa taxa de 0,37 eventos por 100 doentes-ano. A fimose foi notificada numa taxa de 0,39 e 0,07 eventos por 100 doentes-ano no grupo de tratamento com canagliflozina e com placebo, respetivamente. A circuncisão foi efetuada em taxas de 0,31 e 0,09 eventos por 100 doentes-ano, no grupo de tratamento com canagliflozina e com placebo, respetivamente (ver secção 4.4).

Infeções do trato urinário

Em estudos clínicos, as infeções do trato urinário foram notificadas mais frequentemente com 100 mg e 300 mg de canagliflozina (5,9% versus 4,3%, respetivamente) em comparação com 4,0% com placebo. A maioria das infeções foi ligeira a moderada, sem aumento na ocorrência de reações adversas graves. Nestes estudos, os indivíduos responderam aos tratamentos de referência continuando o tratamento com canagliflozina.

Contudo, foram notificados casos pós-comercialização de infeções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite e urossépsis, em doentes tratados com canagliflozina, levando frequentemente à interrupção do tratamento.

Fratura óssea

Num estudo cardiovascular (CANVAS) com 4.327 indivíduos tratados com doença cardiovascular estabelecida ou com pelo menos dois fatores de risco de doença cardiovascular, as taxas de incidência de todas as fraturas nos ossos adjudicadas foi de 1,6, 1,86 e 1,1 anos por 100 doentes-ano de seguimento com canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg e placebo, respetivamente, com uma tendência de ocorrência inicial de fraturas nas primeiras 26 semanas de terapêutica.

Em outros dois estudos de longo prazo e em estudos realizados na população geral com diabetes, não foram observadas diferenças no risco de fratura entre canagliflozina e o controlo. Num segundo estudo cardiovascular (CNAVAS-R) com 5.807 indivíduos tratados com doença cardiovascular estabelecida ou com pelo menos dois fatores de risco de doença cardiovascular, as taxas de incidência de todas as fraturas nos ossos adjudicadas foi de 1,1 e 1,3 eventos por 100 doentes-ano de seguimento no grupo de tratamento com canagliflozina e placebo, respetivamente.

Num estudo a longo prazo dos resultados renais em 4.397 indivíduos tratados com diabetes tipo 2 e doença renal diabética, as taxas de incidência de todas as fraturas ósseas adjudicadas foram de 1,2 eventos por 100 doentes-ano de seguimento, tanto para 100 mg de canagliflozina como para placebo. Em outros estudos de diabetes tipo 2 com canagliflozina, que envolveram uma população com diabetes de 7.729 doentes e no qual foram adjudicadas fraturas ósseas, as taxas de incidência de todas as fraturas nos ossos adjudicadas foram de 1,2 e 1,1 por 100 doentes-ano de seguimento no grupo de tratamento com canagliflozina e controlo, respetivamente. Após 104 semanas de tratamento, a canagliflozina não afetou, de forma adversa, a densidade mineral do osso.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Numa análise agrupada de 13 estudos controlados com placebo e com controlo ativo, o perfil de segurança da canagliflozina nos doentes idosos foi geralmente consistente com o de doentes mais novos. Os doentes com idade ≥ 75 anos apresentaram uma incidência superior de reações adversas relacionadas com a depleção do volume (tais como tonturas posturais, hipotensão ortostática, hipotensão) com taxas de incidência de 5,3, 6,1 e 2,4 eventos por 100 doentes-ano de exposição para o grupo de 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina e no grupo de controlo, respetivamente.

Foram notificadas reduções na TFGe (-3,4 e -4,7 mL/min/1,73 m²) com 100 mg de canagliflozina e 300 mg de canagliflozina, respetivamente, em comparação com o grupo de controlo (-4,2 mL/min/1,73 m²). A TFGe média basal foi de 62,5, 64,7 e 63,5 mL/min/1,73 m² para o grupo de 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina e o grupo de controlo, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso renal em doentes com diabetes mellitus tipo 2 controlada insuficientemente

Doentes com valores basais de TFGe < 60 ml/min/1,73 m² apresentaram uma incidência superior de reações adversas associadas a depleção de volume (ex.: tonturas posturais, hipotensão ortostática, hipotensão) com taxas de incidência de 5,3, 5,1 e 3,1 eventos por 100 doentes-ano de exposição para os grupos com 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina e placebo, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.4).

A taxa de incidência global de potássio sérico elevado foi superior em doentes com compromisso renal moderado com taxas de incidência de 4,9, 6,1 e 5,4 eventos por 100 doentes-ano de exposição para os grupos com 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina e placebo, respetivamente. De um modo geral, estas elevações eram transitórias e não requereram tratamento específico.

Em doentes com compromisso renal moderado, foram observados aumentos de 9,2 µmol/L na creatinina sérica e de, aproximadamente, 1,0 mmol/L no azoto ureico sérico com ambas as doses de canagliflozina.

As taxas de incidência para as maiores reduções na TFGe (> 30%) em qualquer momento durante o tratamento foram de 7,3, 8,1 e 6,5 eventos por 100 doentes-ano de exposição para o grupo com 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina e placebo, respetivamente. No último valor pós-basal, as taxas de incidência destas reduções foram de 3,3 para doentes tratados com 100 mg de canagliflozina, 2,7 para 300 mg de canagliflozina e 3,7 eventos por 100 doentes-ano de exposição para o grupo com placebo (ver secção 4.4).

Independentemente dos valores basais de TFGe, os doentes tratados com canagliflozina apresentaram um decréscimo inicial na TFGe média. Posteriormente, a TFGe foi mantida ou gradualmente aumentada durante a continuação da terapêutica. A TFGe média regressou aos valores basais após a descontinuação da terapêutica, sugerindo que alterações hemodinâmicas possam desempenhar um papel nas alterações da função renal.

Compromisso renal em doentes com doença renal diabética associada a diabetes mellitus tipo 2

Num estudo a longo prazo dos resultados renais em doentes com diabetes tipo 2 e doença renal diabética, a incidência de eventos relacionados com a função renal ocorreu frequentemente em ambos os grupos, mas com menor frequência no grupo de canagliflozina (5,71 eventos por 100 doentes-ano) em comparação com o grupo de placebo (7,91 eventos por 100 doentes-ano). A incidência de eventos sérios e graves relacionados com a função renal também foi inferior no grupo de canagliflozina em comparação com o grupo de placebo. As taxas de incidência dos eventos relacionados com a função renal foram inferiores no grupo de canagliflozina em comparação com o grupo de placebo em todos os estratos de TFGe; a taxa de incidência de eventos relacionados com a função renal mais elevada foi observada no estrato de TFGe de 30 ml/min/1,73 m² a < 45 ml/min/1,73 m² (9,47 vs. 12,80 eventos por 100 doentes-ano para canagliflozina *versus* placebo, respetivamente).

No estudo a longo prazo dos resultados renais, não se observou uma diferença nos níveis de potássio sérico, um aumento dos eventos adversos de hipercalemia nem um aumento absoluto (> 6,5 mEq/l) ou relativo (> limite superior do normal e aumento > 15% desde o nível basal) nos níveis de potássio sérico com 100 mg de canagliflozina em comparação com o placebo.

De modo geral, não foram observados desequilíbrios entre os grupos de tratamento relativamente a níveis de fosfato anormais, globalmente ou em qualquer categoria de TFGe (entre 45 ml/min/1,73 m² e < 60 ml/min/1,73 m² ou entre 30 ml/min/1,73 m² e < 45 ml/min/1,73 m² [CrCl entre 45 ml/min e < 60 ml/min ou entre 30 ml/min e < 45 ml/min]).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Doses únicas de até 1.600 mg de canagliflozina em indivíduos saudáveis e 300 mg de canagliflozina, duas vezes ao dia, durante 12 semanas em doentes com diabetes tipo 2 foram geralmente bem toleradas.

Tratamento

Em caso de sobredosagem, é razoável utilizar as medidas de suporte habituais, por ex. remoção do material não absorvido do trato gastrointestinal, monitorização clínica e aplicação de medidas clínicas, se necessário. A canagliflozina foi removida de forma insignificante durante uma sessão de 4 horas de hemodiálise. Não é expectável que a canagliflozina seja removida por hemodiálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos usados na diabetes, fármacos hipoglicemiantes excluindo insulina. Código ATC: A10BK02.

Mecanismo de ação

O transportador SGLT2, expresso nos túbulos renais proximais, é responsável pela maioria da reabsorção da glicose filtrada a partir do lúmen tubular. Os doentes com diabetes têm demonstrado ter uma reabsorção renal de glicose elevada, o que pode contribuir para as concentrações sanguíneas de glicose persistentemente elevadas. A canagliflozina é um inibidor oral ativo do SGLT2. Ao inibir o SGLT2, a canagliflozina reduz a reabsorção da glicose filtrada e diminui o limiar renal de glicose (LR_g), aumentando, desta forma, a EUG e diminuindo as concentrações elevadas de glicose plasmática através deste mecanismo independente da insulina em doentes com diabetes tipo 2. A EUG aumentada com a inibição do SGLT2 também se traduz numa diurese osmótica, com o efeito diurético a originar uma redução na tensão arterial sistólica; o aumento da EUG resulta numa perda de calorías e assim numa redução do peso corporal, tal como foi demonstrado em estudos com doentes com diabetes tipo 2.

A ação da canagliflozina para aumentar a EUG reduzindo diretamente a glicose plasmática é independente da insulina. Foi observada uma melhoria no modelo de avaliação da hemostase para a função das células beta (células beta HOMA) e uma melhoria na resposta de secreção de insulina por células-beta em resposta a uma refeição mista em ensaios clínicos com canagliflozina.

Em estudos de fase 3, a administração pré-prandial de 300 mg de canagliflozina proporcionou uma maior redução na excursão pós-prandial da glicose do que a dose de 100 mg. Este efeito com a dose de 300 mg de canagliflozina pode, em parte, ser devido à inibição local do SGLT1 intestinal (um importante transportador intestinal de glicose) relacionada com concentrações elevadas transitórias de canagliflozina no lúmen intestinal antes da absorção do medicamento (a canagliflozina é um inibidor de baixa potência do transportador SGLT1). Estudos demonstraram que não existe má absorção de glicose com canagliflozina.

Canagliflozina aumenta a distribuição de sódio nos túbulos distais ao bloquear a reabsorção de glicose e sódio dependente de SGLT2, aumentando, assim, o feedback tubuloglomerular, que está associado a

uma redução da pressão intraglomerular e a uma diminuição na hiperfiltração em modelos pré-clínicos da diabetes e em estudos clínicos.

Efeitos farmacodinâmicos

Foram observadas reduções dependentes da dose no LR_G e aumentos da EUG após doses orais únicas e múltiplas de canagliflozina em doentes com diabetes tipo 2. A partir de um valor inicial de LR_G de, aproximadamente, 13 mmol/l, foi observada uma supressão máxima do LR_G médio a 24 horas com uma dose diária de 300 mg para, aproximadamente, 4 mmol/l a 5 mmol/l em doentes com diabetes tipo 2 em estudos de Fase 1, sugerindo um risco reduzido de hipoglicemia induzida pelo tratamento. As reduções no LR_G conduziram a um aumento na EUG em indivíduos com diabetes tipo 2 tratados quer com 100 mg quer com 300 mg de canagliflozina, situando-se num intervalo entre 77 g/dia e 119 g/por dia em todos os estudos de fase 1; a EUG observada traduz-se numa perda de 308 kcal/dia a 476 kcal/por dia. As reduções no LR_G e os aumentos na EUG foram mantidos durante um período de tratamento de 26 semanas em doentes com diabetes tipo 2. Foram observados aumentos moderados (geralmente < 400 ml a 500 ml) no volume diário de urina que atenuaram ao longo de vários dias de tratamento. A excreção de ácido úrico urinário aumentou de forma transitória devido à canagliflozina (aumentou em 19% comparativamente com o nível basal no dia 1 e depois atenuou para 6% no dia 2 e 1% no dia 13). Isto foi acompanhado por uma redução sustentada na concentração de ácido úrico sérico de aproximadamente 20%.

Em estudos de dose única realizados em doentes com diabetes tipo 2, o tratamento com 300 mg antes de uma refeição mista atrasou a absorção intestinal da glicose e reduziu a glicose pós-prandial através de ambos os mecanismos renais e não renais.

Eficácia e segurança clínicas

A melhoria do controlo glicémico e a redução da morbidade e mortalidade cardiovascular e renal são partes integrantes do tratamento da diabetes tipo 2.

Eficácia e segurança glicémica

Um total de 10.501 doentes com diabetes tipo 2 participaram em dez estudos de eficácia e segurança, controlados e em dupla ocultação, realizados para avaliar os efeitos de canagliflozina no controlo da glicemia. A distribuição racial foi 72% de caucasianos, 16% de asiáticos, 5% de negros e 8% de outros grupos. 17% dos doentes eram hispânicos. 58% dos doentes eram do sexo masculino. Os doentes tinham uma idade média global de 59,5 anos (desde os 21 anos até aos 96 anos), com 3.135 doentes com idade ≥ 65 anos e 513 doentes com idade ≥ 75 anos. 58% dos doentes tinham um índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². No programa de desenvolvimento clínico foram avaliados 1.085 doentes com valores basais de TFG_e de 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m².

Estudos controlados com placebo

Canagliflozina foi estudada em monoterapia, terapêutica dupla com metformina, terapêutica dupla com sulfonilureia, terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia, terapêutica tripla com metformina e pioglitazona e como terapêutica em associação com insulina (tabela 4). De um modo geral, canagliflozina produziu resultados clínicos e estatisticamente significativos (p < 0,001) no controlo da glicemia, incluindo na HbA_{1c}, na percentagem de doentes a atingirem HbA_{1c} < 7%, na alteração dos valores basais de glicose plasmática em jejum (GPJ) e na glicose pós-prandial às 2 horas (GPP) em comparação com o placebo. Adicionalmente, foram observadas reduções no peso corporal e na tensão arterial sistólica em comparação com o placebo.

Além disso, a canagliflozina foi estudada como terapêutica tripla com metformina e sitagliptina e doseada com um regime de titulação, utilizando uma dose inicial de 100 mg e titulada até 300 mg desde a semana 6, em doentes que requeriam um controlo glicémico adicional, que possuíam TFG_e apropriada e que toleravam a canagliflozina 100 mg (tabela 4). A canagliflozina administrada com um regime de titulação produziu resultados clinicamente e estatisticamente significativos (p < 0,001) em relação ao placebo no controlo glicémico, incluindo HbA_{1c} e mudança de glicémia plasmática em

jejum (GPJ) basal e uma melhoria estatisticamente significativa (p < 0,01) na percentagem dos doentes atingindo HbA_{1c} < 7%. Além disso, foram observadas reduções no peso corporal e pressão arterial sistólica em relação ao placebo.

Tabela 4: Resultados de eficácia de estudos clínicos controlados com placebo^a

Monoterapia (26 semanas)			
	Canagliflozina		Placebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,06	8,01	7,97
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,77	-1,03	0,14
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	85,9	86,9	87,5
Alteração % em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,8	-3,9	-0,6
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	N/A ^c
Terapêutica dupla com metformina (26 semanas)			
	Canagliflozina + metformina		Placebo + metformina (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	7,94	7,95	7,96
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,79	-0,94	-0,17
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	88,7	85,4	86,7
Alteração % em relação aos valores basais (média ajustada)	-3,7	-4,2	-1,2
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Terapêutica tripla com metformina e sulfonilureia (26 semanas)			
	Canagliflozina + metformina e sulfonilureia		Placebo + metformina e sulfonilureia (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,13	8,13	8,12
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,85	-1,06	-0,13
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	93,5	93,5	90,8
Alteração % em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,1	-2,6	-0,7

Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Terapêutica em associação com insulina^d (18 semanas)			
	Canagliflozina + insulina		Placebo + insulina (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,33	8,27	8,20
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,63	-0,72	0,01
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	96,9	96,7	97,7
Alteração % em relação aos valores basais (média ajustada)	-1,8	-2,3	0,1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 97,5%)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c
Terapêutica tripla com metformina e sitagliptina^e (26 semanas)			
	Canagliflozina + Metformina e sitagliptina^g (N = 107)	Placebo + metformina e sitagliptina (N = 106)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,53	8,38	
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,91	-0,01	
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,89 ^b (-1,19; -0,59)		
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	32 ^f	12	
Glicose Plasmática em Jejum (mg/dl)			
Valores basais (média)	186	180	
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-30	-3	
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-27 ^b (-40; -14)		
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	93,8	89,9	
Alteração % em relação aos valores basais (média ajustada)	-3,4	-1,6	
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-1,8 ^b (-2,7; -0,9)		

^a População de intenção-de-tratar utilizando a última observação em estudo antes da terapêutica glicêmica de resgate.

^b p < 0,001 em comparação com placebo.

^c Não aplicável.

^d Canagliflozina como terapêutica em associação com insulina (com ou sem outros medicamentos hipoglicemiantes).

^e Canagliflozina 100 mg titulada para cima até 300 mg

^f p < 0,01 em comparação com placebo.

^g 90,7% dos indivíduos no grupo de canagliflozina receberam ajuste de dose até 300 mg.

Além dos estudos acima apresentados, os resultados de eficácia na glicemia observados no subestudo da terapêutica dupla de 18 semanas com sulfonilureia e da terapêutica tripla de 26 semanas com metformina e pioglitazona foram geralmente comparáveis com os observados noutros estudos.

Estudos com controlo ativo

A canagliflozina foi comparada com glibeprida em terapêutica dupla com metformina e comparada com a sitagliptina em terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia (tabela 5). A dose de 100 mg de canagliflozina em terapêutica dupla com metformina produziu reduções semelhantes na HbA_{1c} relativamente ao nível basal, e a dose de 300 mg produziu reduções superiores (p < 0,05) na HbA_{1c} em comparação com a glibeprida, demonstrando, desta forma, a não inferioridade. Uma menor proporção de doentes em tratamento com 100 mg de canagliflozina (5,6%) e 300 mg de canagliflozina (4,9%) sofreram pelo menos um episódio/acontecimento de hipoglicemia durante as 52 semanas de tratamento em comparação com o grupo que recebeu a glibeprida (34,2%). Num estudo que comparou a 300 mg de canagliflozina a 100 mg de sitagliptina em terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia, canagliflozina demonstrou ser não inferior (p < 0,05) e uma redução superior (p < 0,05) da HbA_{1c} relativamente à sitagliptina. A incidência de hipoglicemia com 300 mg de canagliflozina e 100 mg de sitagliptina foi de 40,7% e 43,2%, respetivamente. Foram também observadas melhorias significativas no peso corporal e reduções da tensão arterial sistólica em comparação com a glibeprida e a sitagliptina.

Tabela 5: Resultados de eficácia de estudos clínicos com controlo ativo ^a

Em comparação com glibeprida na forma de terapêutica dupla com metformina (52 semanas)			
	canagliflozina + metformina		Glibeprida (titulada) + metformina (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	7,78	7,79	7,83
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,82	-0,93	-0,81
Diferença em relação a glibeprida (média ajustada) (IC 95%)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	86,8	86,6	86,6
Alteração % em relação aos valores basais (média ajustada)	-4,2	-4,7	1,0
Diferença em relação a glibeprida (média ajustada) (IC 95%)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Em comparação com sitagliptina na forma de terapêutica tripla com metformina e sulfonilureia (52 semanas)			
	300 mg de canagliflozina + metformina e sulfonilureia (N = 377)		100 mg de Sitagliptina + metformina e sulfonilureia (N = 378)
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,12		8,13
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-1,03		-0,66
Diferença em relação a sitagliptina (média ajustada) (IC 95%)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	47,6		35,3
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	87,6		89,6
Alteração % em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,5		0,3

Diferença em relação a sitagliptina (média ajustada) (IC 95%)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c
---------------------------------------------------------------	-----------------------------------	------------------

^a População de intenção-de-tratar utilizando a última observação em estudo antes da terapêutica glicémica de resgate.

^b p < 0,05.

^c Não aplicável.

^d p < 0,001.

Canagliflozina como terapêutica de combinação inicial com metformina

A canagliflozina foi avaliada em combinação com metformina como terapêutica de combinação inicial em doentes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com dieta e exercício físico. A canagliflozina 100 mg e a canagliflozina 300 mg, em combinação com metformina XR, resultaram numa melhoria estatisticamente significativa de HbA_{1c}, em comparação com as respetivas doses de canagliflozina (100 mg e 300 mg) individualmente ou metformina XR individualmente (tabela 6).

Tabela 6: Resultados do estudo clínico com controlo ativo de 26 semanas, da canagliflozina como terapêutica combinada inicial com metformina*

Parâmetro de eficácia	Metformina XR (N = 237)	Canagliflozina 100 mg (N = 237)	Canagliflozina 300 mg (N = 238)	Canagliflozina 100 mg + Metformina XR (N = 237)	Canagliflozina 300 mg + Metformina XR (N = 237)
HbA_{1c} (%)					
Valores basais (média)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Diferença em relação a canagliflozina 100 mg (média ajustada) (IC 95%) [†]				-0,40 [‡] (-0,59; -0,21)	
Diferença em relação a canagliflozina 300 mg (média ajustada) (IC 95%) [†]					-0,36 [‡] (-0,56; -0,17)
Diferença em relação a metformina XR (média ajustada) (IC 95%) [†]		-0,06 [‡] (-0,26; 0,13)	-0,11 [‡] (-0,31; 0,08)	-0,46 [‡] (-0,66; -0,27)	-0,48 [‡] (-0,67; -0,28)
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	43	39	43	50 ^{§§}	57 ^{§§}
Peso corporal					
Valores basais (média) em kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5

Alteração % em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Diferença em relação a metformina XR (média ajustada) (IC 95%) [†]		-0,9 ^{§§} (-1,6; -0,2)	-1,8 [§] (-2,6; -1,1)	-1,4 [‡] (-2,1; -0,6)	-2,1 [‡] (-2,9; -1,4)

* População de intenção-de-tratar

[†] A média dos mínimos quadrados ajustada para covariáveis, incluindo o valor basal e fator de estratificação

[‡] p = 0,001 ajustado

[§] p < 0,01 ajustado

^{§§} p < 0,05 ajustado

Populações especiais

Em três estudos realizados em populações especiais (doentes idosos, doentes com uma TFG_e de 30 ml/min/1,73 m² a < 50 ml/min/1,73 m² e doentes com ou em risco elevado de doenças cardiovasculares), canagliflozina foi associada aos atuais tratamentos estáveis para a diabetes dos doentes (dieta, monoterapia ou terapêutica em associação).

Idosos

Um total de 714 doentes com idade ≥ 55 anos a ≤ 80 anos (227 doentes com 65 anos a < 75 anos e 46 doentes com 75 anos a ≤ 80 anos) com controlo inadequado da glicemia a receber tratamento para a diabetes (medicamentos hipoglicemiantes e/ou dieta e exercício) participaram num estudo controlado com placebo, em dupla-ocultação, com duração de 26 semanas. Foram observadas alterações estatisticamente significativas (p < 0,001) dos valores basais de HbA_{1c} em comparação com o placebo de -0,57% e -0,70% para as doses de 100 mg e 300 mg, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.8).

Doentes com TFG_e < 60 ml/min/1,73 m²

Numa análise agrupada de doentes (N = 721) com uma TFG_e basal de 45 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², a canagliflozina proporcionou uma redução clinicamente significativa na HbA_{1c}, em comparação com placebo, com -0,47% para 100 mg de canagliflozina e -0,52% para 300 mg de canagliflozina. Os doentes com uma TFG_e basal de 45 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m² tratados com 100 mg e 300 mg de canagliflozina exibiram melhorias médias na alteração percentual do peso corporal, em comparação com o placebo, de -1,8% e -2,0%, respetivamente.

Numa análise agrupada de doentes (N = 348) com uma TFG_e basal < 45 ml/min/1,73 m², a canagliflozina proporcionou uma ligeira redução na HbA_{1c} em comparação com placebo, com -0,23% para 100 mg de canagliflozina e -0,39% para 300 mg de canagliflozina.

A maioria dos doentes com uma TFG_e basal < 60 ml/min/1,73 m² estavam a receber insulina e/ou uma sulfonilureia. De forma consistente com o aumento esperado na hipoglicemia quando um medicamento não associado a hipoglicemia é adicionado à insulina e/ou sulfonilureia, foi observado um aumento dos episódios/acontecimentos de hipoglicemia quando canagliflozina foi associado a insulina e/ou uma sulfonilureia (ver secção 4.8).

Glicemia em jejum

Em quatro estudos controlados com placebo, o tratamento com canagliflozina na forma de monoterapia ou terapêutica em associação com um ou dois hipoglicemiantes orais resultou em alterações médias na GPJ, em relação ao nível basal, de -1,2 mmol/l a -1,9 mmol/l para 100 mg de canagliflozina e -1,9 mmol/l a -2,4 mmol/l para 300 mg de canagliflozina, respetivamente, em

comparação com o placebo. Estas reduções foram sustentadas ao longo do período de tratamento e foram quase máximas após o primeiro dia de tratamento.

Glicemia pós-prandial

Após refeição mista, canagliflozina em monoterapia ou em terapêutica em associação com um ou dois medicamentos hipoglicemiantes orais reduziu a glicose pós-prandial (GPP), em relação ao nível basal, em -1,5 mmol/l a -2,7 mmol/l para 100 mg de canagliflozina e -2,1 mmol/l a -3,5 mmol/l para 300 mg, respetivamente, em comparação com o placebo, devido às reduções na concentração de glicose pré-prandial e às reduzidas excursões de glicose pós-prandial.

Peso corporal

As doses de 100 mg e 300 mg de canagliflozina em monoterapia ou em terapêutica em associação dupla ou tripla, resultaram em reduções estatisticamente significativas na percentagem de peso corporal às 26 semanas em comparação com o placebo. Em dois estudos de 52 semanas com controlo ativo, que compararam canagliflozina com a glimepirida e a sitagliptina, as reduções médias sustentadas e estatisticamente significativas na percentagem de peso corporal com canagliflozina em terapêutica de associação com metformina foram de -4,2% e -4,7% para 100 mg e 300 mg de canagliflozina, respetivamente, em comparação com a associação de glimepirida e metformina (1,0%) e -2,5% para 300 mg de canagliflozina em associação com metformina e uma sulfonilureia em comparação com a sitagliptina em associação com metformina e uma sulfonilureia (0,3%).

Um subgrupo de doentes (N = 208) provenientes do estudo de terapêutica dupla com controlo ativo com metformina que foram submetidos a absorciometria de emissão dupla de raios X (DXA) e a tomografia computadorizada (TC) abdominal para avaliação da composição corporal, demonstrou que, aproximadamente, dois terços da perda de peso com canagliflozina foram devidos a perda de massa gorda com perdas semelhantes de gordura subcutânea visceral e abdominal. Duzentos e onze (211) doentes do estudo clínico com doentes idosos participaram num subestudo para análise da composição corporal utilizando a DXA. Isto demonstrou que, aproximadamente, dois terços da perda de peso associada com canagliflozina foi devido a perda de massa gorda em comparação com placebo. Não ocorreram alterações significativas na densidade óssea em regiões trabeculares e corticais.

Pressão arterial

Em estudos controlados com placebo, o tratamento com 100 mg e 300 mg de canagliflozina resultou em reduções médias na pressão arterial sistólica de -3,9 mmHg e -5,3 mmHg, respetivamente, em comparação com o placebo (-0,1 mmHg) e num efeito mais reduzido na pressão arterial diastólica com alterações médias para 100 mg e 300 mg de canagliflozina de -2,1 mmHg e -2,5 mmHg, respetivamente, em comparação com o placebo (-0,3 mmHg). Não se verificou qualquer alteração na frequência cardíaca.

Doentes com valores basais de HbA_{1c} > 10% e ≤ 12%

Um subestudo de doentes com valores basais de HbA_{1c} > 10% e ≤ 12% em monoterapia com canagliflozina resultou em reduções dos valores basais de HbA_{1c} (não ajustado com placebo) de -2,13% e -2,56% para 100 mg e 300 mg de canagliflozina, respetivamente.

Resultados cardiovasculares no Programa CANVAS

O efeito da canagliflozina nos eventos cardiovasculares, em adultos com diabetes tipo 2 com doença cardiovascular (DCV) estabelecida ou que em risco de DCV (dois ou mais fatores de risco CV), foi avaliado no Programa CANVAS (uma análise integrada dos estudos CANVAS e CANVAS-R). Estes estudos eram multicêntricos, multinacionais, aleatorizados, com dupla ocultação, em paralelo e com critérios de inclusão e exclusão e populações semelhantes. O Programa CANVAS comparou o risco de apresentar um Evento Adverso Cardiovascular *Major* (MACE), definido como o composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal, entre a

canagliflozina e o placebo, num contexto de terapêutica padrão para diabetes e doença cardiovascular aterosclerótica.

No estudo CANVAS, os indivíduos foram aleatoriamente atribuídos em 1:1:1 a 100 mg de canagliflozina, 300 mg canagliflozina ou placebo equivalente. No estudo CANVAS-R, os indivíduos foram aleatoriamente atribuídos em 1:1 a 100 mg de canagliflozina ou placebo equivalente e uma titulação para 300 mg foi permitida (com base na tolerabilidade e necessidades glicémicas) a partir da Semana 13. Terapêuticas concomitantes antidiabéticas e ateroscleróticas podem ser ajustadas, de acordo com a terapêutica padrão para estas doenças.

Um total de 10.134 doentes foi tratado (4.327 no estudo CANVAS e 5.807 no estudo CANVAS-R; um total de 4.344 aleatoriamente atribuídos a placebo e 5.790 atribuídos a canagliflozina), com uma exposição média de 149 semanas (223 semanas no estudo CANVAS e 94 semanas no estudo CANVAS-R). O estado vital foi obtido para 99,6% dos indivíduos em ambos os estudos. A idade média foi de 63 anos e 64% eram do sexo masculino. Sessenta e seis por cento dos indivíduos tinha antecedentes de doença cardiovascular estabelecida, com 56% com antecedentes de doença coronária, 19% com doença cerebrovascular e 21% com doença vascular periférica; 14% tinha antecedentes de insuficiência cardíaca.

O valor basal médio de HbA_{1c} foi de 8,2% e a duração média da diabetes foi 13,5 anos.

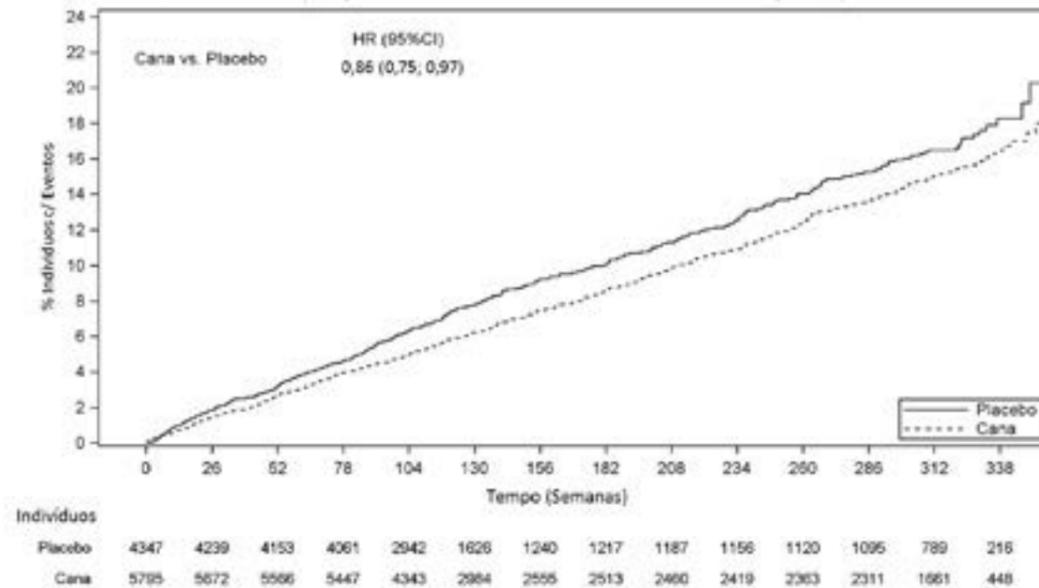
Foi exigido que os doentes apresentassem uma TFGe > 30 ml/min/1,73 m² no início da participação no estudo. Os valores basais da função renal foram normais ou ligeiramente comprometidos em 80% dos doentes e moderadamente comprometidos em 20% dos doentes (TFGe média de 77 ml/min/1,73 m²). No nível basal, os doentes foram tratados com um ou mais medicamentos antidiabéticos, incluindo metformina (77%), insulina (50%) e sulfonilureia (43%).

O parâmetro de avaliação primário do Programa CANVAS foi o tempo até à ocorrência do primeiro MACE. Os parâmetros de avaliação secundários num teste de hipóteses condicional sequencial foram mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular.

Os doentes nos grupos de canagliflozina combinados (análise agrupada de canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg e canagliflozina titulada de 100 mg para 300 mg) tiveram uma taxa de MACE inferior em comparação com o placebo: 2,69 *versus* 3,15 doentes por 100 doentes-ano (HR da análise agrupada: 0,86; IC 95% (0,75;0,97)).

Com base na curva Kaplan-Meier para a primeira ocorrência de MACE, apresentada abaixo, a redução dos MACE no grupo da canagliflozina foi observada na Semana 26 e foi mantida durante a continuação do estudo (ver Figura 1).

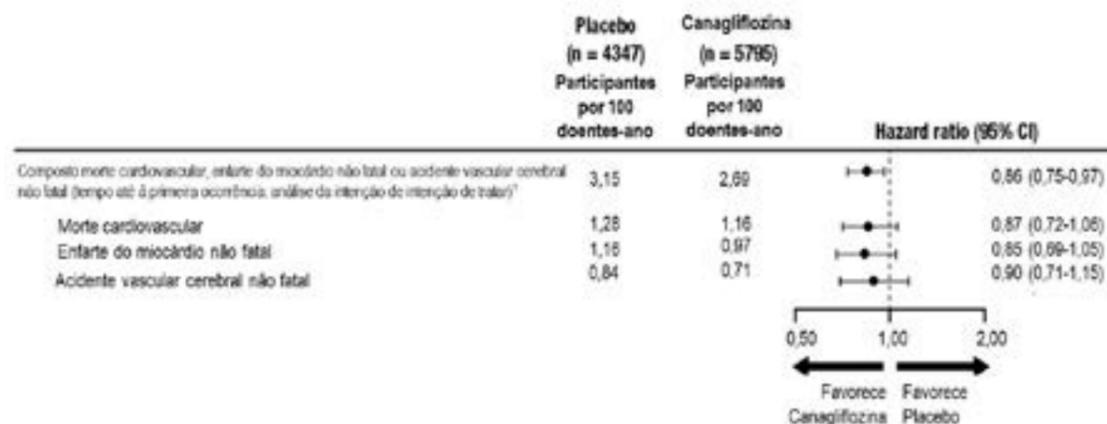
Figura 1: Tempo até à ocorrência de MACE



2.011 doentes apresentavam uma de TFGe 30 a < 60 ml/min/1,73 m². Os resultados em termos de MACE nos subgrupos 30 a < 60 ml/min/1,73 m², 30 a < 45 ml/min/1,73 m² e 45 a < 60 ml/min/1,73 m² foram consistentes com os resultados no geral.

Cada componente dos MACE contribuiu positivamente para o composto global, tal como apresentado na Figura 2. Os resultados para as dosagens de canagliflozina de 100 mg e 300 mg foram consistentes com os resultados para os grupos com dose combinada.

Figura 2: Efeito do tratamento para o parâmetro de avaliação composto primário e os seus componentes



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

Mortalidade por todas as causas no Programa CANVAS

No grupo da canagliflozina combinado, o HR para a mortalidade por todas as causas versus placebo foi de 0,87; IC 95% (0,74; 1,01).

Insuficiência cardíaca com necessidade de hospitalização no Programa CANVAS

A canagliflozina reduziu o risco de insuficiência cardíaca com necessidade de hospitalização, em comparação com placebo (HR: 0,67; 95% IC (0,52; 0,87)).

Parâmetros de avaliação renais no Programa CANVAS

O tempo até o primeiro evento de nefropatia adjudicada (duplicação da creatinina sérica, necessidade de terapêutica de substituição renal e morte renal), o HR foi de 0,53 (IC 95%: 0,33, 0,84) para canagliflozina (0,15 eventos por 100 doentes-ano) versus placebo (0,28 eventos por 100 doentes-ano). Além disso, a canagliflozina reduziu a progressão da albuminúria em 25,8% versus 29,2% com placebo (HR: 0,73; IC 95%: 0,67, 0,79) em doentes com albuminúria de base ou microalbuminúria.

Resultados renais no estudo CREDENCE

O efeito de 100 mg de canagliflozina nos eventos renais de adultos com diabetes tipo 2 e doença renal diabética e com uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de 30 ml/min/1,73 m² a < 90 ml/min/1,73 m² e albuminúria (de > 300 mg/g a 5.000 mg/g de creatinina) foi avaliado no estudo CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial). Este estudo foi um estudo multicêntrico, multinacional, aleatorizado, com dupla ocultação, conduzido pelos eventos, controlado por placebo com grupos em paralelo. O estudo CREDENCE comparou o risco de doença renal diabética como parâmetro de avaliação composto de doença renal terminal, de duplicação da creatinina sérica e de morte renal ou cardiovascular entre indivíduos a tomar 100 mg de canagliflozina e placebo como complemento da terapêutica padrão para a doença renal diabética, incluindo inibidores da ECA ou ARA. Este estudo não investigou a utilização de 300 mg de canagliflozina.

No estudo CREDENCE, os indivíduos foram aleatoriamente atribuídos em 1:1 a 100 mg de canagliflozina ou placebo, estratificados pela TFGe basal < 45 ml/min/1,73 m², de 45 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², de 60 ml/min/1,73 m² a < 90 ml/min/1,73 m². Os doentes continuaram o tratamento com 100 mg de canagliflozina até ao início da diálise ou ao transplante renal.

Foi tratado um total de 4.397 indivíduos, com uma exposição média de 115 semanas. A idade média era de 63 anos e 66% dos indivíduos eram do sexo masculino.

A HbA_{1c} basal média era de 8,3% e a albumina/creatinina úrica basal mediana era de 927 mg/g. Os agentes anti-hiperglicémicos (AAH) mais frequentes foram a insulina (65,5%), biguanidas (57,8%) e sulfonilureias (28,8%). Quase todos os indivíduos (99,9%) eram tratados com iECA ou ARA aquando da aleatorização. Cerca de 92% dos indivíduos estavam a receber terapêuticas cardiovasculares (excluindo iECA/ARA) no início do estudo, com cerca de 60% a tomar um agente antitrombótico (incluindo ácido acetilsalicílico) e 69% a tomar estatinas.

A TFGe basal média era de 56,2 ml/min/1,73 m² e cerca de 60% da população tinha uma TFGe basal < 60 ml/min/1,73 m². A proporção de indivíduos com doença CV prévia era de 50,4%; 14,8% tinha história de insuficiência cardíaca.

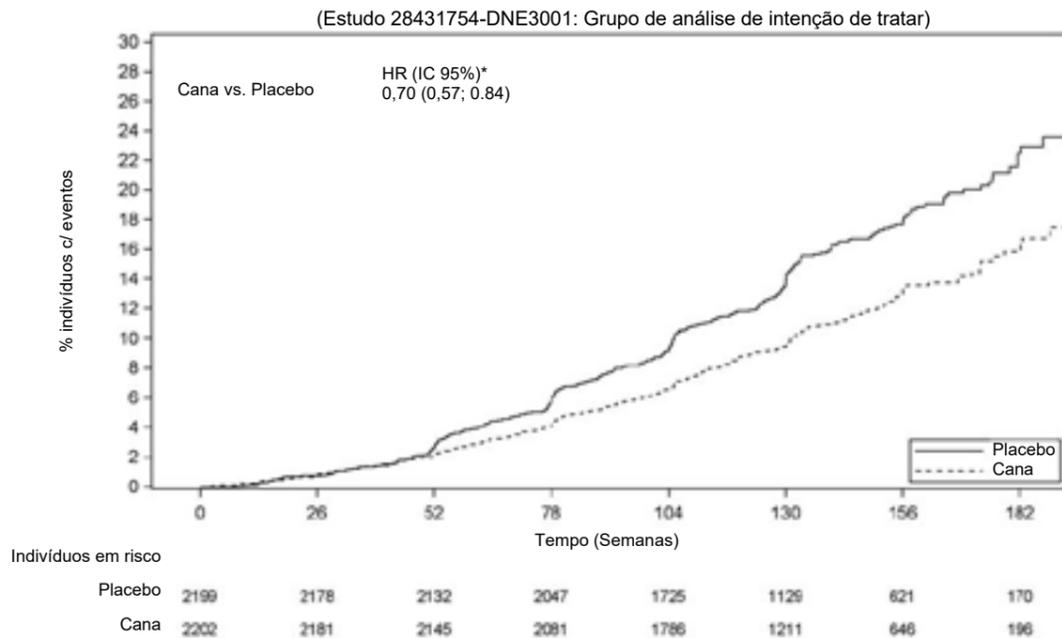
O parâmetro de avaliação composto primário no estudo CREDENCE foi o tempo até à primeira ocorrência de DRT (definida como TFGe < 15 ml/min/1,73 m², início de diálise crónica ou transplante renal), duplicação de creatinina sérica e morte renal ou cardiovascular.

A canagliflozina reduziu significativamente o risco de primeira ocorrência do parâmetro de avaliação composto primário de DRT, duplicação de creatinina sérica e morte renal ou cardiovascular [p < 0,0001; HR: 0,70; IC 95%: 0,57; 0,84] (ver Figura 4). O efeito do tratamento foi consistente entre todos os subgrupos, incluindo os três estratos de TFGe, e entre indivíduos com ou sem história de doença CV.

Com base na curva Kaplan-Meier para a primeira ocorrência do parâmetro de avaliação composto primário apresentada abaixo, o efeito do tratamento foi observado na Semana 52 com 100 mg de canagliflozina e foi mantido até ao final do estudo (ver Figura 3).

A canagliflozina reduziu significativamente o risco de parâmetros de avaliação secundários cardiovasculares, como mostrado na Figura 4.

Figura 3: CREDENCE: Tempo até à primeira ocorrência do parâmetro de avaliação composto primário



* ICR 95% (Intervalo de Confiança Repetido) para o parâmetro de avaliação primário com taxa de erro tipo 1 de família controlada a um nível de significância bilateral de 0,05.

Figura 4: Efeito do tratamento para o parâmetro de avaliação composto primário e seus componentes e parâmetros de avaliação secundários

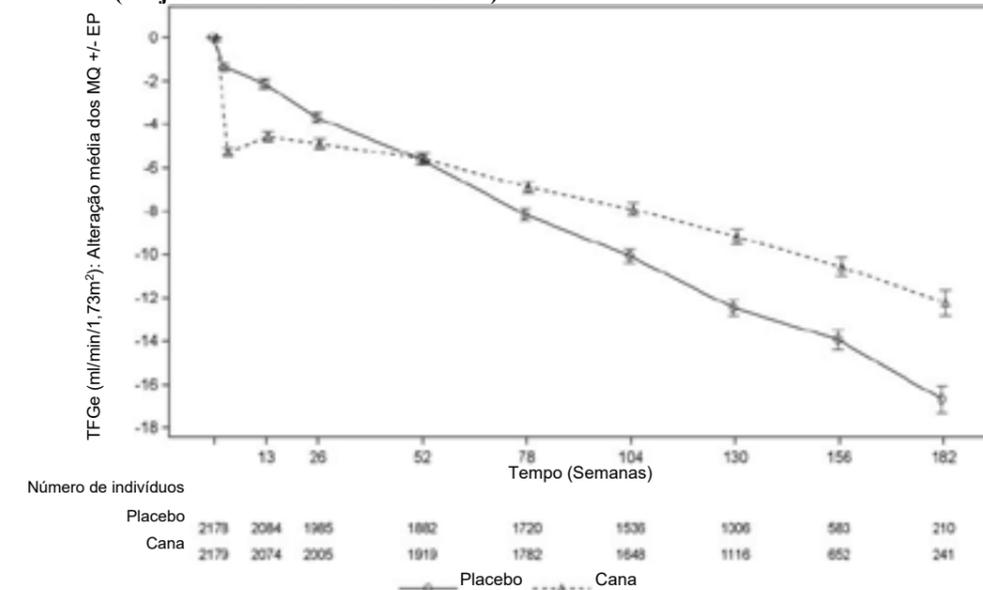
Parâmetro de avaliação	Placebo		Canagliflozina		Hazard ratio (IC 95%)	Valor p
	n/N (%)	Taxa de eventos por 100 doentes-ano	n/N (%)	Taxa de eventos por 100 doentes-ano		
Parâmetro de avaliação composto primário	340/2199 (15,5)	6,12	245/2202 (11,1)	4,32	0,70 (0,57; 0,84)*	<0,0001
DRT	165/2199 (7,5)	2,94	116/2202 (5,3)	2,04	0,68 (0,54; 0,86)	0,0015
Duplicação de creatinina sérica	188/2199 (8,5)	3,38	118/2202 (5,4)	2,07	0,60 (0,48; 0,76)	<0,0001
Morte renal	5/2199 (0,2)	0,09	2/2202 (0,1)	0,03	-	-
Morte renal†	140/2199 (6,4)	2,44	11/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61; 1,00)	NS
Composto de morte CV/HIC	253/2199 (11,5)	4,54	179/2202 (8,1)	3,15	0,69 (0,57; 0,83)	0,0001
Morte CV, EM não fatal e AVC não fatal	269/2199 (12,2)	4,87	217/2202 (9,9)	3,87	0,80 (0,67; 0,95)	0,0121
HIC	141/2199 (6,4)	2,53	89/2202 (4,0)	1,57	0,61 (0,47; 0,80)	0,0003
Composto de duplicação de creatinina sérica, DRT e morte renal	224/2199 (10,2)	4,04	153/2202 (6,9)	2,70	0,66 (0,53; 0,81)	<0,0001
Morte renal†	140/2199 (6,4)	2,44	110/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61; 1,00)	NS
Mortalidade por todas as causas	201/2199 (9,1)	3,50	168/2202 (7,6)	2,90	0,83 (0,68; 1,02)	NS
Composto morte CV, EM não fatal, AVC não fatal, HIC e hospitalização por angina instável	361/2199 (16,4)	6,69	273/2202 (12,4)	4,94	0,74 (0,63; 0,86)	NS

0,25 0,50 1,00 2,00 4,00
 ← Favorece Canagliflozina Favorece Placebo →

IC, intervalo de confiança; DRT, doença renal terminal; CV, cardiovascular; NS, não significativo; HIC, hospitalização por insuficiência cardíaca; EM, enfarte do miocárdio; AVC, acidente vascular cerebral. *ICR 95% (intervalo de confiança repetido) para o parâmetro de avaliação primário com taxa de erro tipo 1 de família controlada a um nível de significância bilateral de 0,05. O teste dos parâmetros de avaliação de eficácia primários e secundários foi efetuado usando um nível alfa bilateral de 0,022 e 0,38, respetivamente. †Morte CV apresentada simultaneamente como componente do parâmetro de avaliação composto primário e como parâmetro de avaliação secundário submetido a teste de hipóteses formal.

Como mostrado na Figura 5, a TFGe no grupo de placebo demonstrou um declínio linear progressivo ao longo do tempo; por outro lado, o grupo dos doentes tratados com canagliflozina demonstrou uma redução acentuada na Semana 3, seguindo-se um declínio atenuado ao longo do tempo; após a Semana 52, a redução média nos mínimos quadrados da TFGe foi inferior no grupo de canagliflozina em comparação com o grupo de placebo e o efeito do tratamento foi mantido até ao final do tratamento.

Figura 5: Alteração média nos mínimos quadrados desde o nível basal na TFGe ao longo do tempo (conjunto de análise em tratamento)



No estudo CREDENCE, a taxa de incidência para eventos adversos relacionados com a função renal foi inferior no grupo de 100 mg de canagliflozina em comparação com o grupo de placebo (5,71 e 7,91 por 100 doentes-ano no grupo de 100 mg de canagliflozina e placebo, respetivamente).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamento dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com canagliflozina em um ou mais sub-grupos da população pediátrica no tratamento da diabetes tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas da canagliflozina são essencialmente similares em indivíduos saudáveis e doentes com diabetes tipo 2. Após a administração de uma dose única oral de 100 mg e 300 mg em indivíduos saudáveis, a canagliflozina foi rapidamente absorvida, com concentrações plasmáticas máximas (mediana da T_{max}) a ocorrerem 1 hora a 2 horas após a dose. A C_{max} plasmática e a AUC da canagliflozina aumentaram de uma forma proporcional à dose desde os 50 mg aos 300 mg. A semivida ($t_{1/2}$) de eliminação aparente (expressa na forma de média \pm desvio padrão) foi de $10,6 \pm 2,13$ horas e de $13,1 \pm 3,28$ horas para as doses de 100 mg e 300 mg, respetivamente. O estado estacionário foi atingido após 4 dias a 5 dias de doses únicas diárias com 100 mg a 300 mg de canagliflozina. A canagliflozina não exibe uma farmacocinética dependente do tempo, e acumulou-se no plasma até 36% após doses múltiplas de 100 mg e 300 mg.

Absorção

A biodisponibilidade oral média absoluta da canagliflozina é de, aproximadamente, 65%. A ingestão simultânea de uma refeição com alto teor em gordura com a canagliflozina não produziu efeito na farmacocinética da canagliflozina; portanto, Invokana pode ser tomado com ou sem alimentos. No

entanto, tendo em consideração o potencial para reduzir as excursões da glicose plasmática pós-prandial devido ao atraso na absorção intestinal de glicose, é recomendado que Invokana seja tomado antes da primeira refeição do dia (ver secções 4.2 e 5.1).

Distribuição

O volume médio de distribuição em estado estacionário da canagliflozina após uma única perfusão intravenosa em indivíduos saudáveis foi de 83,5 litros, o que sugere uma distribuição extensa nos tecidos. A canagliflozina liga-se de forma extensa às proteínas plasmáticas (99%), maioritariamente à albumina. A ligação às proteínas plasmáticas é independente das concentrações plasmáticas de canagliflozina. A ligação às proteínas plasmáticas não é alterada de forma significativa em doentes com compromisso renal ou hepático.

Biotransformação

A O-glucuronidação é a principal via metabólica de eliminação da canagliflozina, a qual é principalmente glucoronizada pelo UGT1A9 e UGT2B4 em dois metabolitos o-glucoronidos inativos. O metabolismo (oxidativo) da canagliflozina mediado pelo CYP3A4 é mínimo (aproximadamente de 7%) em seres humanos.

Em estudos *in vitro*, a canagliflozina não inibiu o citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ou CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, nem induziu o CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 em concentrações superiores às terapêuticas. Não foram observados *in vivo* efeitos clinicamente relevantes no CYP3A4 (ver secção 4.5).

Eliminação

Após administração de uma dose única oral de [¹⁴C]canagliflozina em indivíduos saudáveis, 41,5%, 7,0%, e 3,2% da dose radioativa administrada foi recuperada nas fezes na forma de canagliflozina, de um metabolito hidroxilado e de um metabolito o-glucoronido, respetivamente. A circulação enterohepática da canagliflozina foi insignificante.

Aproximadamente 33% da dose radioativa administrada foi excretada na urina, maioritariamente na forma de metabolitos o-glucoronidos (30,5%). Menos de 1% da dose foi excretada na urina na forma de canagliflozina inalterada. A depuração renal para as doses de 100 mg e 300 mg de canagliflozina situou-se entre 1,30 ml/min e 1,55 ml/min.

A canagliflozina é uma substância de baixa depuração, com uma depuração sistémica média de, aproximadamente, 192 ml/min em indivíduos saudáveis após administração intravenosa.

Populações especiais

Compromisso renal

Um estudo de dose única e aberto, avaliou a farmacocinética de 200 mg de canagliflozina em indivíduos com vários graus de compromisso renal (classificados utilizando a CrCl baseada na equação CockcroftGault) em comparação com indivíduos saudáveis. O estudo incluiu 8 indivíduos com função renal normal (CrCl ≥ 80 ml/min), 8 indivíduos com compromisso renal ligeiro (CrCl de 50 ml/min a < 80 ml/min), 8 indivíduos com compromisso renal moderado (CrCl de 30 ml/min a < 50 ml/min) e 8 indivíduos com compromisso renal grave (CrCl < 30 ml/min), bem como 8 indivíduos com DRT em hemodiálise.

A C_{max} de canagliflozina foi aumentada moderadamente em 13%, 29% e 29% em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente, mas não em indivíduos em hemodiálise. Em comparação com indivíduos saudáveis, a AUC plasmática da canagliflozina aumentou em aproximadamente 17%, 63% e 50% em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente, mas foi semelhante para indivíduos com DRT e indivíduos saudáveis.

A canagliflozina foi removida por hemodiálise de forma insignificante.

Compromisso hepático

Em relação a indivíduos com função hepática normal, as razões da média geométrica para a C_{max} e AUC_∞ de canagliflozina foram de 107% e 110%, respetivamente, em indivíduos com classe Child-Pugh A (compromisso hepático ligeiro) e 96% e 111%, respetivamente, em indivíduos com classe Child-Pugh B (compromisso hepático moderado) após administração de uma única dose de 300 mg de canagliflozina.

Estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas. Não existe experiência clínica em doentes com compromisso hepático de classe Child-Pugh C (grave).

Idosos (≥ 65 anos de idade)

A idade não teve qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética de canagliflozina, tendo por base uma análise farmacocinética da população (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

População pediátrica

Um estudo pediátrico de fase I examinou a farmacocinética e a farmacodinâmica da canagliflozina em crianças e adolescentes com idades ≥10 a <18 anos, com diabetes mellitus tipo 2. As respostas farmacocinéticas e farmacodinâmicas observadas foram consistentes com as encontradas em indivíduos adultos.

Outras populações especiais

Farmacogenética

A UGT1A9 e UGT2B4 são ambas sujeitas a polimorfismo genético. Numa análise agrupada de dados clínicos, foram observados aumentos na AUC da canagliflozina de 26% em transportadores de UGT1A9*1/*3 e de 18% em transportadores de UGT2B4*2/*2, respetivamente. Não se espera que estes aumentos na exposição à canagliflozina sejam clinicamente relevantes. O efeito da homozigotia (UGT1A9*3/*3, frequência < 0,1%) é provavelmente mais marcado, no entanto, não foi estudado.

O sexo, raça/etnia ou índice de massa corporal não tiveram qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética da canagliflozina, tendo por base uma análise farmacocinética da população.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Canagliflozina não demonstrou efeitos na fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos com exposições até 19 vezes a dose máxima recomendada em humanos (DMRH).

Num estudo de desenvolvimento embrio-fetal realizado em ratos foram observados atrasos na ossificação dos ossos metatársicos com exposições sistémicas 73 vezes e 19 vezes superiores às exposições das doses clínicas de 100 mg e 300 mg. Desconhece-se se os atrasos na ossificação podem ser atribuídos aos efeitos da canagliflozina na homeostase do cálcio observados em ratos adultos. Os atrasos na ossificação foram também observados para a combinação canagliflozina e metformina, os quais foram mais proeminentes do que para a metformina isolada, com uma exposição de canagliflozina 43 e 12 vezes superior às exposições das doses clínicas de 100 mg e 300 mg.

Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, a administração de canagliflozina em ratos fêmea desde o dia 6 de gestação até ao dia 20 de lactação resultou numa diminuição do peso corporal nas crias machos e fêmeas com doses tóxicas maternas > 30 mg/kg/dia (exposição ≥ 5,9 vezes a exposição humana de canagliflozina na DMRH). A toxicidade materna foi limitada à diminuição do aumento do peso corporal.

Um estudo realizado em ratos jovens aos quais foi administrada canagliflozina desde o dia 1 até ao dia 90 pós-parto não revelou maior sensibilidade comparativamente aos efeitos observados em ratos adultos. Contudo, foi observada dilatação da pelve renal com um *No Observable Effect Level* (NOEL) em exposições 2,4 vezes e 0,6 vezes superiores às exposições das doses clínicas de 100 mg e 300 mg, respetivamente, e não foi completamente reversível no período de recuperação de aproximadamente 1 mês. Os resultados renais persistentes em ratos jovens podem ser provavelmente atribuídos à reduzida capacidade do rim em desenvolvimento para controlar o aumento de volume de urina induzido pela canagliflozina, uma vez que a maturação funcional dos rins dos ratos continua até às 6 semanas de idade.

A canagliflozina não aumentou a incidência de tumores em ratinhos machos e fêmeas num estudo de 2 anos realizado com doses de 10, 30 e 100 mg/kg. A dose mais elevada de 100 mg/kg originou até 14 vezes a dose clínica de 300 mg, tendo por base a exposição da AUC. A canagliflozina aumentou a incidência de tumores nas células testiculares de Leydig em ratos machos com todas as doses testadas (10, 30 e 100 mg/kg); a dose mais baixa de 10 mg/kg é de aproximadamente 1,5 vezes a dose clínica de 300 mg, tendo por base a exposição da AUC. As doses mais elevadas de canagliflozina (100 mg/kg) em ratos machos e fêmeas aumentaram a incidência de feocromocitomas e tumores tubulares renais. Tendo por base a exposição da AUC, o NOEL de 30 mg/kg/dia para o feocromocitoma e para tumores tubulares renais é cerca de 4,5 vezes a exposição à dose clínica diária de 300 mg. Tendo como base os estudos pré-clínicos e clínicos mecanísticos, os tumores das células de Leydig, os tumores tubulares renais e os feocromocitomas são considerados específicos para os ratos. Os tumores tubulares renais e os feocromocitomas em ratos induzidos pela canagliflozina, parecem ser causados pela má absorção de hidratos de carbono como consequência da atividade inibidora da SGLT1 intestinal da canagliflozina no intestino dos ratos; estudos clínicos mecanísticos não demonstraram má absorção de hidratos de carbono nos seres humanos em doses de canagliflozina até 2 vezes a dose clínica máxima recomendada. Os tumores das células de Leydig estão associados a um aumento da hormona luteinizante (LH), o qual é um mecanismo conhecido para a formação de tumores de células de Leydig nos ratos. Num estudo clínico de 12 semanas, a LH não estimulada não aumentou em doentes do sexo masculino tratados com canagliflozina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose
Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio

Revestimento por película

Invokana 100 mg comprimidos revestidos por película

Álcool polivinílico
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Óxido de ferro amarelo (E172)

Invokana 300 mg comprimidos revestidos por película

Álcool poli(vinílico)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 3350
Talco

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio.
Tamanhos de embalagem de 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 e 100 x 1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Invokana 100 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/13/884/001 (10 comprimidos revestidos por película)
EU/1/13/884/002 (30 comprimidos revestidos por película)
EU/1/13/884/003 (90 comprimidos revestidos por película)
EU/1/13/884/004 (100 comprimidos revestidos por película)

Invokana 300 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/13/884/005 (10 comprimidos revestidos por película)
EU/1/13/884/006 (30 comprimidos revestidos por película)
EU/1/13/884/007 (90 comprimidos revestidos por película)
EU/1/13/884/008 (100 comprimidos revestidos por película)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de novembro de 2013

Data da última renovação: 26 de julho de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vokanamet 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
Vokanamet 50 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película
Vokanamet 150 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
Vokanamet 150 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vokanamet 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película.

Cada comprimido contém canagliflozina hemi-hidratada, equivalente a 50 mg de canagliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

Vokanamet 50 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película.

Cada comprimido contém canagliflozina hemi-hidratada, equivalente a 50 mg de canagliflozina e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

Vokanamet 150 mg/850 mg comprimidos revestidos por película.

Cada comprimido contém canagliflozina hemi-hidratada, equivalente a 150 mg de canagliflozina e 850 mg de cloridrato de metformina.

Vokanamet 150 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película.

Cada comprimido contém canagliflozina hemi-hidratada, equivalente a 150 mg de canagliflozina e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Vokanamet 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película.

O comprimido é cor-de-rosa, em forma de cápsula, com 20 mm de comprimento e revestido por película, com a gravação “CM” numa face e “358” na outra face.

Vokanamet 50 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

O comprimido é bege, em forma de cápsula, com 21 mm de comprimento e revestido por película, com a gravação “CM” numa face e “551” na outra face.

Vokanamet 150 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

O comprimido é amarelo claro, em forma de cápsula, com 21 mm de comprimento e revestido por película, com a gravação “CM” numa face e “418” na outra face.

Vokanamet 150 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

O comprimido é roxo, em forma de cápsula, com 22 mm de comprimento e revestido por película, com a gravação “CM” numa face e “611” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vokanamet é indicado em adultos com diabetes mellitus tipo 2, como adjuvante da dieta e exercício:

- nos doentes controlados insuficientemente com as doses máximas toleradas de metformina isoladamente
- em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes, em doentes insuficientemente controlados com metformina e estes medicamentos
- nos doentes já em tratamento com a associação de canagliflozina e metformina em comprimidos separados.

Para resultados de estudos relacionados com terapias de associação, efeitos no controlo glicémico e eventos cardiovasculares e as populações estudadas, ver secções 4.4, 4.5 e 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos com função renal normal (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] ≥ 90 ml/min/1,73 m²)

A dose da terapêutica hipoglicemiante com Vokanamet deve ser individualizada com base no atual regime do doente, eficácia e tolerabilidade, utilizando a dose diária recomendada de canagliflozina 100 mg ou 300 mg e não devendo exceder a dose diária recomendada de metformina, por via oral.

Para doentes não controlados de forma adequada com a dose máxima tolerada de metformina

Para doentes não controlados de forma adequada com metformina, a dose inicial recomendada de Vokanamet deve fornecer uma dose de 50 mg de canagliflozina, duas vezes por dia, juntamente com a dose de metformina já utilizada pelo doente ou que seja mais aproximada da dose terapêutica apropriada. Para os doentes que tolerem uma dose de Vokanamet contendo 50 mg de canagliflozina que necessitem de um controlo glicémico mais apertado, a dose pode ser aumentada para Vokanamet contendo 150 mg de canagliflozina, duas vezes por dia (ver abaixo e secção 4.4).

Para doentes transferidos de um tratamento com canagliflozina e metformina em comprimidos separados

Para os doentes transferidos de um tratamento com canagliflozina e metformina em comprimidos separados, Vokanamet deve ser iniciado com a mesma dose diária total de canagliflozina e metformina que já esteja a ser utilizada ou com a dose de metformina que seja mais aproximada da dose terapêutica apropriada.

Deve-se considerar uma titulação da dose de canagliflozina (adicionada à dose ótima de metformina) antes de o doente ser transferido para Vokanamet.

Nos doentes que toleram Vokanamet contendo 50 mg de canagliflozina que necessitam de um controlo glicémico mais apertado, pode ser considerado um aumento da dose para Vokanamet contendo 150 mg de canagliflozina.

Recomenda-se precaução no aumento da dose de Vokanamet contendo 50 mg de canagliflozina para 150 mg de canagliflozina em doentes com idade ≥ 75 anos, doentes com doença cardiovascular conhecida, ou outros doentes para os quais a diurese inicial induzida pela canagliflozina representa um risco (ver secção 4.4). Em doentes com evidência de depleção de volume, recomenda-se que esta condição seja corrigida antes de iniciar o tratamento com Vokanamet (ver secção 4.4).

Quando Vokanamet é utilizado como terapêutica de associação com insulina ou um secretagogo de insulina (ex. sulfonilureia), pode ser considerada uma dose mais baixa de insulina ou do secretagogo de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secções 4.5 e 4.8).

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Uma vez que a metformina é eliminada parcialmente pela via renal e que os doentes idosos apresentam maior probabilidade de ter uma função renal diminuída, Vokanamet deve ser utilizado com precaução à medida que a idade avança. É necessária uma avaliação regular da função renal para ajudar a prevenir a ocorrência de acidose láctica associada à metformina, particularmente nos doentes idosos. O risco de depleção de volume associada à canagliflozina deve ser tido em consideração (ver secções 4.3 e 4.4).

Compromisso renal

Vokanamet é contraindicado em doentes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 ml/min) (ver secção 4.3).

A TFGe deve ser avaliada antes do início do tratamento com medicamentos contendo metformina e, a partir daí, com uma frequência mínima anual. Nos doentes com maior risco de o compromisso renal continuar a evoluir e nos idosos, a função renal deve ser avaliada com maior frequência, p. ex., a cada 3-6 meses.

A dose máxima diária de metformina deve ser preferencialmente dividida em 2-3 doses diárias.

Os fatores que podem aumentar o risco de acidose láctica (ver secção 4.4) devem ser revistos antes de se considerar iniciar a metformina em doentes com TFGe < 60 ml/min/1,73 m².

Caso não esteja disponível uma dosagem adequada de Vokanamet, devem utilizar-se os componentes individuais em separado em vez da combinação de dose fixa (ver tabela 1).

Tabela 1: Recomendações de ajuste da dose

TFGe ml/min/1,73 m ²	Metformina	Canagliflozina
60-89	A dose máxima diária é de 3.000 mg Pode ponderar-se reduzir a dose em caso de agravamento da função renal.	A dose diária total máxima é de 300 mg.
45-59	A dose máxima diária é de 2.000 mg A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.	A canagliflozina não deve ser iniciada. Os doentes que toleraram canagliflozina podem continuar com a sua utilização, numa dose diária total máxima de 100 mg.
30-44	A dose máxima diária é de 1.000 mg A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.	A canagliflozina não deve ser utilizada.
< 30	A metformina está contraindicada.	A canagliflozina não foi estudada no compromisso renal grave.

Compromisso hepático

Vokanamet é contraindicado em doentes com compromisso hepático devido à substância ativa metformina (ver secções 4.3 e 5.2). Não existe experiência clínica com Vokanamet em doentes com compromisso hepático.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Vokanamet em crianças com menos de 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Por via oral

Vokanamet deve ser administrado por via oral, duas vezes por dia, com as refeições de modo a reduzir os efeitos indesejáveis gastrointestinais associados à metformina. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros.

Em caso de omissão de uma dose, esta deve ser tomada assim que o doente se lembrar, exceto se estiver na altura da dose seguinte. Nesse caso, o doente deve ignorar a dose omissa e tomar o medicamento na próxima toma programada.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes indicados na secção 6.1;
- Qualquer tipo de acidose metabólica aguda (tal como acidose láctica ou cetoacidose diabética);
- Pré-coma diabético;
- Insuficiência renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.2 e 4.4);
- Situações agudas com potencial para alterar a função renal, tais como: desidratação, infeção grave ou choque (ver secção 4.4);
- Doença aguda ou crónica passível de causar hipoxia tecidual, tais como: insuficiência cardíaca ou respiratória, enfarte do miocárdio recente, choque;
- Compromisso hepático, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo (ver secções 4.2 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Acidose láctica

A acidose láctica, é uma complicação metabólica muito rara, mas grave, que ocorre habitualmente com o agravamento agudo da função renal, com a doença cardiorrespiratória ou com a sepsia. Com o agravamento agudo da função renal, dá-se uma acumulação de metformina que aumenta o risco de acidose láctica.

Em caso de desidratação (diarreia ou vômitos graves, febre ou redução da ingestão de líquidos), Vokanamet deve ser temporariamente interrompido, recomendando-se contactar um profissional de saúde.

Os medicamentos que podem comprometer a função renal de forma aguda (tais como anti-hipertensores, diuréticos e anti-inflamatórios não esteroides [AINEs]) devem ser iniciados com precaução nos doentes tratados com Vokanamet. Outros fatores de risco de acidose láctica são o consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática, diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado e quaisquer situações associadas a hipoxia, assim como a utilização concomitante de medicamentos que possam provocar acidose láctica (ver secções 4.3 e 4.5).

Os doentes e/ou cuidadores devem ser informados do risco de acidose láctica. A acidose láctica caracteriza-se por dispneia acidótica, dor abdominal, câibras musculares, astenia e hipotermia, seguidas de coma. Se ocorrerem sintomas suspeitos, o doente deve parar de tomar Vokanamet e procurar assistência médica imediata. Os resultados laboratoriais que permitem o diagnóstico são a diminuição do pH do sangue (< 7,35), o aumento das concentrações plasmáticas de lactato (> 5 mmol/l) e o aumento do hiato aniónico e do quociente lactato/piruvato.

Deve-se considerar o risco de acidose láctica no caso de ocorrência de sinais não específicos, tais como espasmos musculares com distúrbios digestivos como dor abdominal e astenia grave.

Função renal

A redução da função renal nos doentes idosos é frequente e assintomática. Recomenda-se especial precaução em situações passíveis de comprometer a função renal, por exemplo, ao iniciar uma terapêutica anti-hipertensiva ou diurética ou ao iniciar um tratamento com um AINE.

A eficácia da canagliflozina para controlo glicémico é dependente da função renal, e a eficácia é reduzida em doentes que têm compromisso renal moderado e, provavelmente ausente, em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.2).

Em doentes com uma TFGe < 60 ml/min/1,73 m² ou CrCl < 60 ml/min, foi reportada uma maior incidência de reações adversas associadas com depleção de volume (por exemplo, tontura postural, hipotensão ortostática, hipotensão), em particular com a dose de 300 mg. Além disso, nesses doentes, foram reportados mais eventos de níveis de potássio elevados e um maior aumento da creatinina sérica e do azoto ureico sérico (AUS) (ver secção 4.8).

Portanto, a dose de canagliflozina deve ser limitada a 100 mg por dia em doentes com TFGe < 60 ml/min/1,73 m² ou CrCl < 60 ml/min e a canagliflozina não deve ser utilizada para efeitos de controlo glicémico em doentes com uma TFGe persistentemente < 45 ml/min/1,73m² ou CrCl < 45 ml/min, (ver secção 4.2).

Administração de meios de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados pode provocar nefropatia induzida pelo contraste, resultando na acumulação de metformina e no aumento do risco de acidose láctica. A utilização de Vokanamet deve ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só deve ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.2 e 4.5).

Cirurgia

Uma vez que Vokanamet contém metformina, Vokanamet deve ser descontinuado no momento da cirurgia com anestesia geral, espinal ou epidural. A terapêutica só se pode reiniciar pelo menos 48 horas após a cirurgia ou retoma da alimentação por via oral e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.

Utilização em doentes em risco de reações adversas relacionadas com a depleção de volume

Devido ao seu mecanismo de ação, a canagliflozina, ao aumentar a excreção urinária de glicose (EUG) induz uma diurese osmótica, que pode reduzir o volume intravascular e diminuir a pressão sanguínea (ver secção 5.1). Em ensaios clínicos controlados com canagliflozina, os aumentos de reações adversas relacionadas com a depleção de volume (ex.: tonturas posturais, hipotensão ortostática ou hipotensão) foram observados com maior frequência com a dose de 300 mg de canagliflozina e ocorreram mais frequentemente nos primeiros três meses (ver secção 4.8).

Aconselha-se precaução em doentes cuja diminuição da pressão sanguínea induzida pela canagliflozina representa um risco, tais como doentes com doença cardiovascular conhecida, doentes com uma TFGe < 60 ml/min/1,73 m², doentes a fazer terapêutica anti-hipertensiva com história de hipotensão, doentes a utilizar diuréticos ou doentes idosos (≥ 65 anos de idade) (ver secção 4.2 e 4.8).

Devido à depleção de volume, foram observadas diminuições geralmente pequenas, em média, na TFGe e nas primeiras 6 semanas após o início do tratamento com canagliflozina. Em doentes suscetíveis a reduções mais elevadas no volume intravascular conforme descrito acima, foram por

vezes observadas maiores reduções na TFGe (> 30%), que subsequentemente melhoraram, e que raramente requereram interrupção do tratamento com canagliflozina (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser aconselhados a notificar sintomas de depleção de volume. A canagliflozina não é recomendada em doentes a receber diuréticos da ansa (ver secção 4.5) ou com depleção de volume, por exemplo, devido a uma doença aguda (como a doença gastrointestinal).

Em doentes tratados com Vokanamet, no caso de intercorrências que possam levar à depleção de volume (tais como doença gastrointestinal), recomenda-se monitorização cuidadosa do estado do volume (ex. exame físico, medição da pressão sanguínea, análises laboratoriais incluindo testes da função renal), e dos eletrólitos séricos. Pode ser considerada a interrupção temporária do tratamento com Vokanamet em doentes que desenvolvem depleção de volume durante a terapêutica com Vokanamet até esta condição ser corrigida. Em caso de interrupção, deve-se considerar uma monitorização mais frequente da glicemia.

Cetoacidose diabética

Foram notificados casos raros de cetoacidose diabética (CAD), incluindo casos de risco de vida e fatais, em doentes tratados com inibidores do SGLT2, incluindo canagliflozina. Em alguns dos casos, a condição apresentada foi atípica, observando-se um aumento apenas moderado dos níveis glicémicos, abaixo de 14 mmol/L (250 mg/dL). Desconhece-se se é mais provável ocorrer CAD com doses mais elevadas de canagliflozina. O risco de CAD aparenta ser superior em doentes com diminuição moderada a grave da função renal e que necessitam de insulina.

O risco de cetoacidose diabética deve ser considerado em caso de sintomas não específicos, tais como náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade em respirar, confusão, fadiga ou sonolência involuntárias. Caso estes sintomas ocorram, os doentes devem ser avaliados para a cetoacidose imediatamente, independentemente do nível de glicose no sangue.

Em doentes em que se suspeite ou diagnostique CAD, o tratamento com Vokanamet deve ser imediatamente descontinuado.

O tratamento deve ser interrompido em doentes hospitalizados para efetuar procedimentos cirúrgicos major ou no caso de doenças agudas graves. Recomenda-se a monitorização dos níveis de corpos cetónicos nesses doentes. É preferível a medição dos níveis de corpos cetónicos no sangue em vez de na urina. O tratamento com Vokanamet pode ser reiniciado quando os valores de corpos cetónicos forem normais e o estado do doente estiver estabilizado.

Antes de iniciar Vokanamet devem considerar-se os fatores de predisposição de cetoacidose no histórico do doente.

Dos doentes que podem estar em maior risco de CAD incluem-se os doentes com baixa reserva funcional de células beta (ex.: doentes com diabetes tipo 2 com baixos níveis de péptido C ou diabetes latente autoimune do adulto (LADA) ou doentes com história de pancreatite), doentes com condições que conduzam a restrição de ingestão alimentar ou desidratação grave, doentes com redução súbita dos níveis de insulina, doentes com aumento das necessidades de insulina devido a doença aguda, cirurgia ou abuso de álcool. Os inibidores do SGLT2 devem ser utilizados com precaução nestes doentes.

Não é recomendado reiniciar o tratamento com um inibidor do SGLT2 em doentes com CAD prévia durante o tratamento com um inibidor do SGLT2, a não ser que outro fator precipitante tenha sido identificado e resolvido.

A segurança e a eficácia da canagliflozina em doentes com diabetes tipo 1 não foram estabelecidas e a Vokanamet não deve ser utilizada para o tratamento de doentes com diabetes tipo 1. Dados limitados de estudos clínicos sugerem que a CAD ocorre com frequência quando os doentes com diabetes tipo 1 são tratados com inibidores do SGLT2.

Amputações dos membros inferiores

Em estudos de longa duração de canagliflozina em doentes com diabetes tipo 2, com doença cardiovascular (DCV) estabelecida ou pelo menos 2 fatores de risco para DCV, canagliflozina foi associada a um aumento do risco de amputação dos membros inferiores em comparação com o placebo (0,63 vs. 0,34 eventos por 100 doentes-ano, respetivamente), e este aumento ocorreu primariamente no dedo do pé e no médio do pé (ver secção 4.8). Num estudo clínico de longo prazo com doentes com diabetes tipo 2 e doença renal diabética, não foram observadas diferenças no risco de amputação dos membros inferiores nos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina em comparação com o placebo. Neste estudo, foram aplicadas as medidas preventivas abaixo descritas. Como não foi estabelecido um mecanismo subjacente, os fatores de risco para a amputação, para além de fatores de risco gerais, são desconhecidos.

Antes de iniciar o tratamento com Vokanamet, deve considerar fatores nos antecedentes do doente que podem aumentar o risco para amputação. Como medidas de precaução, deve considerar-se a monitorização cuidadosa de doentes com risco elevado para amputação e o aconselhamento aos doentes acerca da importância dos cuidados preventivos de rotina com os pés e da manutenção de uma hidratação adequada. Também se deve considerar interromper o tratamento com Vokanamet em doentes que desenvolvam eventos que possam preceder uma amputação, como úlcera cutânea nas extremidades inferiores, infeção, osteomielite ou gangrena.

Fasciite necrotizante do períneo (gangrena de Fournier)

Durante a exposição pós-comercialização foram registados casos de fasciite necrotizante do períneo (também conhecida como gangrena de Fournier) em doentes do sexo feminino e masculino a tomar inibidores do SGLT2. Este é um evento raro, mas grave e potencialmente fatal, que requer intervenção cirúrgica urgente e tratamento com antibióticos.

Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica se sentirem um conjunto de sintomas de dor, sensibilidade, eritema ou inchaço na área genital ou perineal, com febre ou mal-estar. Esteja ciente de que a infeção urogenital ou o abscesso perineal podem preceder a fasciite necrotizante. Se houver suspeita de gangrena de Fournier, Vokanamet deve ser descontinuado e deve ser instituído tratamento imediato (incluindo antibióticos e desbridamento cirúrgico).

Hematócrito elevado

Durante o tratamento com canagliflozina foi observado um aumento do hematócrito (ver secção 4.8); assim, justifica-se uma monitorização cuidadosa em doentes já com hematócrito elevado.

Idosos (> 65 anos de idade)

Os doentes idosos podem ter maior risco de depleção de volume, são mais suscetíveis a serem tratados com diuréticos e a apresentarem compromisso da função renal. Em doentes com idade \geq 75 anos, foi notificada uma maior incidência de reações adversas associadas a depleção de volume (ex. tonturas posturais, hipotensão ortostática, hipotensão) com a terapêutica com canagliflozina. Adicionalmente, nestes doentes foram notificadas maiores reduções na TFG (ver secções 4.2 e 4.8).

Infeções micóticas genitais

Em estudos clínicos com canagliflozina, foi notificada candidíase vulvovaginal em mulheres e balanite ou balanopostite em homens, que são consistentes com o mecanismo de inibição do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2) com aumento da EUG (ver secção 4.8). Os doentes do sexo masculino e do sexo feminino com história de infeções micóticas genitais apresentavam maior probabilidade de desenvolverem uma infeção. A balanite ou balanopostite ocorreram principalmente em doentes do sexo masculino não circuncidados que em alguns casos, resultaram em fimose e/ou circuncisão. A maioria das infeções micóticas genitais foi tratada com tratamentos antifúngicos tópicos, quer

prescritos por um profissional de saúde quer por automedicação, durante o tratamento com Vokanamet.

Infeções do trato urinário

Foram notificados casos pós-comercialização de infeções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite e urossépsis, em doentes tratados com canagliflozina, levando frequentemente à interrupção do tratamento. A interrupção temporária de canagliflozina deve ser considerada em doentes com infeções do trato urinário complicadas.

Insuficiência cardíaca

A experiência na classe III da *New York Heart Association* (NYHA) é limitada, e não existe experiência em ensaios clínicos com canagliflozina na classe IV da NYHA.

Análises laboratoriais da urina

Devido ao seu mecanismo de ação da canagliflozina, os doentes em tratamento com Vokanamet apresentam um resultado positivo no teste de glicose na urina.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação farmacocinética com Vokanamet. Contudo, tais estudos foram realizados com as substâncias ativas individuais (canagliflozina e metformina). A administração concomitante de canagliflozina (300 mg uma vez por dia) e metformina (2000 mg uma vez por dia) não teve um efeito clínico relevante sobre a farmacocinética quer da canagliflozina, quer da metformina.

Canagliflozina

Interações farmacodinâmicas

Diuréticos

A canagliflozina pode aumentar o efeito dos diuréticos e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão (ver secção 4.4).

A canagliflozina não é recomendada em doentes a receber diuréticos da ansa.

Insulina e secretagogos de insulina

A insulina e os secretagogos de insulina, tais como as sulfonilureias, podem causar hipoglicemia. Deste modo, pode ser necessária uma dose mais baixa de insulina ou de secretagogo de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia quando utilizada em associação com Vokanamet (ver secções 4.2 e 4.8).

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos na canagliflozina

O metabolismo da canagliflozina é principalmente efetuado via conjugação com glucuronido mediada pela enzima UDP glucuronil transferase 1A9 (UGT1A9) e 2B4 (UGT2B4). A canagliflozina é transportada pela glicoproteína-P (gp-P) e pela proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP).

Os indutores enzimáticos (tais como a erva de São João [*Hypericum perforatum*], rifampicina, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, ritonavir, efavirenz) podem dar origem a uma diminuição da exposição da canagliflozina. Após a administração concomitante de canagliflozina com rifampicina (um indutor de vários transportadores ativos e enzimas metabolizadoras de medicamentos), foram observadas reduções de 51% e 28% na exposição sistémica (área sob a curva, AUC) e na concentração máxima (C_{max}) de canagliflozina. Estas diminuições na exposição à canagliflozina podem diminuir a eficácia.

Se um indutor combinado destas enzimas UGTs e de proteínas de transporte for administrado concomitantemente com canagliflozina, é apropriado efetuar a monitorização do controlo da glicemia para avaliar a resposta à canagliflozina. Se um indutor destas enzimas UGT for administrado concomitantemente com canagliflozina, deve-se considerar o aumento da dose para Vokanamet contendo 150 mg, duas vezes por dia, em doentes que toleram 50 mg de canagliflozina duas vezes por dia, que necessitam de um controlo adicional da glicemia (ver secção 4.2 e 4.4).

A colestiramina pode reduzir potencialmente a exposição à canagliflozina. A dose de canagliflozina deve ser administrada pelo menos 1 hora antes ou 4-6 horas após a administração de sequestradores de ácidos biliares de forma a minimizar uma possível interferência com a absorção.

Os estudos de interação sugerem que a farmacocinética da canagliflozina não é alterada pela metformina, hidroclorotiazida, contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel), ciclosporina, e/ou probenecida.

Efeitos da canagliflozina noutros medicamentos

Digoxina

A combinação de 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, durante 7 dias com uma dose única de 0,5 mg de digoxina, seguida de 0,25 mg diariamente durante 6 dias, resultou num aumento de 20% na AUC e num aumento de 36% na C_{max} da digoxina, provavelmente devido à inibição da gp-P. A inibição da gp-P por parte da canagliflozina foi observada *in vitro*. Os doentes que estão a tomar digoxina ou outros glicosídeos cardíacos (ex.: digitoxina) devem ser monitorizados de forma apropriada.

Dabigatran

O efeito da administração concomitante de canagliflozina (um inibidor fraco da gp-P) e dabigatran etexilato (um substrato da gp-P) não foi estudado. As concentrações de dabigatran podem aumentar com a presença de canagliflozina, pelo que se deve monitorizar (investigar sinais de hemorragia ou anemia) quando dabigatran é combinado com canagliflozina.

Sinvastatina

A combinação de 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, durante 6 dias com uma dose única de 40 mg de sinvastatina (substrato do CYP3A4) resultou num aumento de 12% na AUC e de 9% na C_{max} da sinvastatina e num aumento de 18% na AUC e de 26% na C_{max} do ácido da sinvastatina. Os aumentos na exposição da sinvastatina e ácido de sinvastatina não são considerados clinicamente relevantes.

Não pode ser excluída a inibição da BCRP pela canagliflozina a nível intestinal e, deste modo, pode ocorrer um aumento da exposição de medicamentos transportados pela BCRP, como por exemplo, certas estatinas como a rosuvastatina e alguns medicamentos anticancerígenos.

Em estudos de interação, a canagliflozina no estado estacionário não teve um efeito clinicamente relevante na farmacocinética da metformina, contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrol), glibenclamida, paracetamol, hidroclorotiazida ou varfarina.

Interferência medicamentosa/teste de laboratório

Teste 1,5-AG

Os aumentos da excreção urinária de glicose com canagliflozina pode, erradamente, diminuir os níveis de 1,5-anidroglicitol (1,5-AG) e fazer com que as determinações de 1,5-AG não sejam confiáveis para a avaliação do controlo glicémico. Deste modo, os testes de 1,5-AG não devem ser utilizados para avaliar o controlo glicémico em doentes a tomar Vokanamet. Para mais detalhes, é aconselhável entrar em contacto com o fabricante específico do teste 1,5-AG.

Metformina

Utilização concomitante não recomendada

Álcool

A intoxicação alcoólica está associada a um risco acrescido de acidose láctica (particularmente em casos de jejum, má nutrição ou compromisso hepático) devido à substância ativa de Vokanamet, metformina (ver secção 4.4). O consumo de álcool e de medicamentos que contenham álcool deve ser evitado.

Agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados em estudos radiológicos pode causar insuficiência renal, resultando na acumulação de metformina e risco de acidose láctica. A utilização de Vokanamet tem de ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.2 e 4.4).

Medicamentos catiónicos

Os medicamentos catiónicos que são eliminados por secreção tubular renal (ex.: cimetidina) podem interagir com a metformina competindo pelos sistemas de transporte tubulares renais comuns. Um estudo realizado em sete voluntários saudáveis demonstrou que a cimetidina, administrada a 400 mg duas vezes por dia, aumentou em cerca de 50% a AUC à metformina e em 81% a $C_{máx}$. Assim, quando são administrados concomitantemente medicamentos catiónicos que são eliminados por secreção renal tubular, deve ser considerada uma monitorização cuidadosa do controlo glicémico, o ajuste da dose dentro da posologia recomendada e a introdução de alterações no tratamento antidiabético (ver secções 4.4 e 5.1).

Associações que requerem precauções de utilização

Alguns medicamentos podem afetar negativamente a função renal, o que pode aumentar o risco de acidose láctica; p. ex.: AINEs, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX) 2, inibidores da ECA, inibidores do recetor da angiotensina II e diuréticos, sobretudo diuréticos da ansa. Quando se iniciam ou utilizam esses medicamentos em associação com Vokanamet, é necessária uma monitorização atenta da função renal.

Os glucocorticoides (administrados pelas vias sistémica e local), agonistas beta-2 e os diuréticos possuem uma atividade hiperglicémica intrínseca. O doente deve ser informado e submetido a uma monitorização mais frequente dos níveis de glicemia, especialmente no início do tratamento com esses

medicamentos. Se necessário, deve ajustar-se a dose do medicamento anti-hiperglicémico durante a terapêutica com o outro medicamento e após a sua interrupção.

Devido ao seu potencial para diminuir a função renal, os diuréticos (especialmente os diuréticos da ansa) podem aumentar o risco de acidose láctica associada a metformina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de canagliflozina isoladamente ou de Vokanamet em mulheres grávidas. Os estudos em animais com canagliflozina revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O número limitado de dados sobre a utilização de metformina em mulheres grávidas não revela um aumento do risco de malformações congénitas. Os estudos em animais realizados com metformina não indicam efeitos nocivos sobre a gravidez, desenvolvimento embrionário ou fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Vokanamet não deve ser utilizada durante a gravidez. Quando a gravidez é detetada, o tratamento com Vokanamet deve ser interrompido.

Amamentação

Não foram realizados estudos em animais lactantes com a associação de substâncias ativas de Vokanamet. Desconhece-se se a canagliflozina e/ou os seus metabolitos são excretados no leite materno humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais revelaram excreção de canagliflozina/metabolitos no leite, bem como efeitos mediados farmacologicamente na descendência em amamentação e ratos jovens expostos à canagliflozina (ver secção 5.3). A metformina é excretada no leite materno humano em pequenas quantidades. O risco para o recém-nascido/lactente não pode ser excluído. Vokanamet não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não foram efetuados estudos sobre os efeitos de Vokanamet na fertilidade do ser humano. Nos estudos em animais com canagliflozina e metformina, não foram observados efeitos na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vokanamet sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando Vokanamet é utilizado como terapêutica de associação com insulina ou com um secretagogo de insulina, e para o risco elevado de reações adversas relacionadas com a depleção do volume, tais como tonturas posturais (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Canagliflozina

Resumo do perfil de segurança

A segurança de canagliflozina foi avaliada em 22.645 doentes com diabetes tipo 2, incluindo a avaliação de canagliflozina em associação com metformina em 16.334 doentes. Adicionalmente, um estudo de fase 2, controlado com placebo, em dupla ocultação, com duração de 18 semanas, com uma administração duas vezes por dia (50 mg ou 150 mg de canagliflozina como terapêutica de associação

com 500 mg de metformina) foi realizado em 279 doentes, nos quais 186 doentes foram tratados com canagliflozina como terapêutica de associação com metformina.

A principal avaliação da segurança e tolerabilidade foi realizada numa análise agrupada (n = 2.313) de quatro ensaios clínicos controlados com placebo, com duração de 26 semanas (monoterapia e terapêutica de associação com metformina, metformina e uma sulfonilureia, e metformina e pioglitazona). As reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram a hipoglicemia em combinação com insulina ou uma sulfonilureia, candidíase vulvovaginal, infecção do trato urinário e poliúria ou polaquiúria (i.e. frequência urinária). As reações adversas que conduziram à descontinuação de $\geq 0,5\%$ de todos os doentes tratados com canagliflozina nestes estudos foram a candidíase vulvovaginal (0,7% dos doentes do sexo feminino) e balanite ou balanopostite (0,5% dos doentes do sexo masculino). Foram realizadas análises adicionais de segurança (incluindo dados de longa duração) a partir de dados de todo o programa da canagliflozina (estudos controlados com placebo e por controlo ativo) para avaliar as reações adversas notificadas, de forma a identificar reações adversas (ver tabela 2) (ver secções 4.2 e 4.4).

Tabela de reações adversas

As reações adversas da tabela 2 são baseadas na análise agrupada estudos controlados com placebo e controlo ativo acima descritos. São também incluídas nesta tabela as reações adversas notificadas na utilização pós-comercialização mundial de canagliflozina. As reações adversas listadas abaixo são classificadas de acordo com a frequência e classe de sistema de órgãos (SOC). As categorias de frequência são definidas de acordo com a convenção que se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2: Tabela das reações adversas (MedDRA) de estudos controlados com placebo^e e controlo ativo^e e da experiência pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	
Muito frequente	Candidíase vulvovaginal ^{b,j}
Frequente	Balanite ou balanopostite ^{b,k} , infecção do trato urinário ^c (foram notificadas pielonefrite e urosépsis na pós-comercialização)
Desconhecido	Fasciite necrotizante do períneo (gangrena de Fournier) ^d
Doenças do sistema imunitário	
Raros	Reação anafilática
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequente	Hipoglicemia em combinação com insulina ou sulfonilureia ^c
Pouco frequente	Desidratação ^a
Raros	Cetoacidose diabética ^b
Doenças do sistema nervoso	
Pouco frequente	Tonturas posturais ^a , Síncope ^a
Vasculopatias	
Pouco frequente	Hipotensão ^a , Hipotensão Ortostática ^a
Doenças gastrointestinais	
Frequente	Obstipação, Sede ^f , Náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequente	Fotossensibilidade, Erupção cutânea ^g , Urticária

Raros	Angioedema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequente	Fratura óssea ^h
Doenças renais e urinárias	
Frequente	Poliúria ou Polaquiúria ⁱ
Pouco frequente	Insuficiência renal (principalmente no contexto de depleção de volume)
Exames complementares de diagnóstico	
Frequente	Dislipidemia ^l , Aumento do hematócrito ^{b, m}
Pouco frequente	Aumento da creatinina no sangue ^{b, n} , Aumento da ureia no sangue ^{b, o} , Aumento de potássio no sangue ^{b, p} , Aumento de fosfato no sangue ^q
Procedimentos cirúrgicos e médicos	
Pouco frequentes	Amputações dos membros inferiores (principalmente do dedo e peito do pé) especialmente em doentes com risco elevado para doença cardíaca ^b

^a Relacionado com a depleção de volume; ver secção 4.4 e descrição da reação adversa (RA) abaixo.

^b Ver secção 4.4 e descrição da RA abaixo.

^c Ver descrição da RA abaixo.

^d Ver secção 4.4

^e Os perfis de dados de segurança provenientes dos estudos *pivot* (incluindo estudos com doentes com compromisso renal moderado; doentes idosos [≥ 55 anos de idade a ≤ 80 anos de idade]; doentes com um risco CV e renal aumentado) foram, de um modo geral, consistentes com as reações adversas identificadas nesta tabela.

^f Sede inclui os termos sede, xerostomia e polidipsia.

^g A erupção cutânea inclui os termos erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea pustular e erupção cutânea vesicular.

^h Relativa a fraturas ósseas; ver descrição da RA abaixo.

ⁱ A poliúria ou polaquiúria inclui os termos poliúria, polaquiúria, urgência miccional, noctúria e aumento do volume urinário.

^j A candidíase vulvovaginal inclui os termos candidíase vulvovaginal, infecção micótica vulvovaginal, vulvovaginite, infecção vaginal, vulvite e infecção fúngica genital.

^k A balanite ou balanopostite inclui os termos balanite, balanopostite, balanite por candida e infecção fúngica genital.

^l O aumento percentual médio desde a avaliação inicial para canagliflozina 100 mg e 300 mg *versus* placebo foi respetivamente, 3,4% e 5,2% *versus* 0,9% colesterol total; 9,4% e 10,3% *versus* 4,0% colesterol HDL; 5,7% e 9,3% *versus* 1,3% colesterol LDL; 2,2% e 4,4% *versus* 0,7% colesterol não-HDL; 2,4% e 0,0% *versus* 7,6% triglicéridos.

^m As alterações médias no hematócrito desde a avaliação inicial foram de 2,4% e 2,5% para canagliflozina 100 mg e 300 mg respetivamente, comparado com 0,0% para o placebo.

ⁿ As alterações percentuais médias da creatinina desde a avaliação inicial foram de 2,8% e 4,0% para canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 1,5 % para o placebo.

^o As alterações percentuais médias de azoto ureico sérico desde a avaliação inicial foram de 17,1% e 18,0% para canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 2,7% para o placebo.

^p As alterações percentuais médias de potássio no sangue desde a avaliação inicial foram de 0,5% e 1,0% para canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente, comparado com 0,6% para o placebo.

^q As alterações percentuais médias de fosfato sérico desde a avaliação inicial foram de 3,6 % e 5,1 % para canagliflozina 100 mg e 300 mg, comparado com 1,5 % para o placebo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Amputações dos membros inferiores

Em doentes com diabetes tipo 2 que tiveram doença cardiovascular estabelecida ou pelo menos dois fatores de risco para doença cardiovascular, a canagliflozina foi associada a um aumento do risco de amputações dos membros inferiores, tal como observado no Programa Integrado CANVAS, composto pelo CANVAS e CANVAS-R, dois ensaios de grande dimensão, de longa duração, randomizados, controlados por placebo, que avaliaram 10.134 doentes. O desequilíbrio ocorreu nas primeiras 26 semanas de tratamento. Os doentes nos estudos CANVAS e CANVAS-R foram seguidos por uma

média de 5,7 e 2,1 anos, respetivamente. Independentemente do tratamento com canagliflozina ou placebo, o risco de amputação foi mais elevado em doentes com antecedentes de amputação, doença vascular periférica e neuropatia, no nível basal. O risco de amputação dos membros inferiores não foi dependente da dose. Os resultados do Programa Integrado CANVAS são apresentados na tabela 3.

Não foram observadas diferenças no risco de amputações dos membros inferiores associado à utilização de 100 mg de canagliflozina em comparação com o placebo (1,2 vs. 1,1 eventos por 100 doentes-ano, respetivamente [HR: 1,11; IC 95% 0,79; 1,56]) num estudo de longo prazo dos resultados renais com 4.397 doentes com diabetes tipo 2 e doença renal diabética (ver secção 4.4). Noutros estudos de diabetes tipo 2 com canagliflozina, que incluíram uma população diabética geral de 8.114 doentes, não foram observadas diferenças no risco de amputação dos membros inferiores, em relação ao controlo.

Tabela 3: Análise integrada das amputações nos estudos CANVAS e CANVAS-R

	Placebo N = 4.344	canagliflozina N = 5.790
Número total de indivíduos com eventos, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Taxa de incidência (por 100 doentes-ano)	0,34	0,63
HR (95% IC) vs. placebo		1,97 (1,41; 2,75)
Amputações <i>minor</i> , n (%)*	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Amputações <i>major</i> , n (%)†	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Nota: A incidência é baseada no número de doentes com pelo menos uma amputação, e não no número total de eventos de amputação. O seguimento de um doente é calculado a partir do Dia 1 até à data do primeiro evento de amputação. Alguns doentes foram submetidos a mais do que uma amputação. A percentagem de amputações *minor* e *major* é baseada no maior nível de amputação para cada doente.

* Dedo do pé e peito do pé

† Tornozelo, abaixo do joelho e acima do joelho

Dos indivíduos no Programa CANVAS que foram submetidos a uma amputação, o dedo do pé e o peito do pé foram os locais mais frequentes (71%) em ambos os grupos de tratamento (ver tabela 3). Foram observadas amputações múltiplas (algumas envolvendo ambos os membros) raramente e em proporções semelhantes em ambos os grupos de tratamento.

Infeções dos membros inferiores, úlceras do pé diabético, doença arterial periférica e gangrena foram os eventos médicos mais frequentemente associados com a necessidade de amputação, em ambos os grupos de tratamento (ver secção 4.4).

Reações adversas relacionadas com a depleção de volume

Na análise agrupada dos quatro estudos controlados com placebo, com duração de 26 semanas, a incidência de todas as reações adversas relacionadas com a depleção de volume (ex. tonturas posturais, hipotensão ortostática, hipotensão, desidratação e síncope) foi de 1,2% para 100 mg de canagliflozina uma vez por dia, 1,3% para 300 mg de canagliflozina uma vez por dia e 1,1% para o placebo. A incidência com o tratamento com canagliflozina nos dois estudos com controlos ativos foi similar à dos comparadores.

Num dos estudos cardiovasculares dedicados, longa-duração (CANVAS), no qual os doentes eram, de um modo geral, mais velhos com uma maior taxa de complicações devido à diabetes, as taxas de incidência de reações adversas relacionadas com a depleção de volume foram de 2,3 eventos com 100 mg de canagliflozina, 2,9 eventos com 300 mg de canagliflozina e 1,9 eventos com placebo, por 100 doentes-ano.

Para avaliar os fatores de risco para estas reações adversas, foi realizada uma análise agrupada mais alargada (N = 12.441) de doentes de 13 estudos controlados, de fase 3 e fase 4, que incluíram ambas as doses de canagliflozina. Nesta análise agrupada, os doentes com diuréticos da ansa, doentes com uma TFG basal de 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², e doentes com idade ≥ 75 anos

apresentaram, de um modo geral, maior incidência destas reações adversas. Para os doentes com diuréticos da ansa, as taxas de incidência foram de 5,0 eventos com 100 mg de canagliflozina e 5,7 eventos com 300 mg de canagliflozina em comparação com 4,1 eventos por 100 doentes-ano de exposição para o grupo de controlo. Para doentes com uma TFG basal de 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², as incidências foram de 5,2 eventos com 100 mg de canagliflozina e 5,4 eventos com 300 mg de canagliflozina em comparação com 3,1 eventos por 100 doentes-ano de exposição para o grupo de controlo. Em doentes com idade ≥ 75 anos, as taxas de incidência foram de 5,3 eventos com 100 mg de canagliflozina e 6,1 eventos com 300 mg de canagliflozina em comparação com 2,4 eventos por 100 doentes-ano de exposição no grupo de controlo (ver secções 4.2 e 4.4).

No estudo cardiovascular dedicado e na análise agrupada alargada, bem como num estudo dedicado dos resultados renais, as descontinuações devido a reações adversas relacionadas com a depleção de volume e reações adversas graves relacionadas com a depleção de volume não aumentaram com canagliflozina.

Hipoglicemia em terapêutica de associação com insulina ou secretagogos de insulina

A frequência de hipoglicemia foi baixa (aproximadamente de 4%) entre os grupos de tratamento, incluindo o placebo, quando utilizada em monoterapia ou em terapêutica de associação com a metformina. Quando a canagliflozina foi associada à terapêutica com insulina, observou-se hipoglicemia em 49,3%, 48,2% e 36,8% dos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia, 300 mg de canagliflozina uma vez por dia e placebo, respetivamente, tendo ocorrido hipoglicemia grave em 1,8%, 2,7% e 2,5% dos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia, 300 mg de canagliflozina uma vez por dia e placebo, respetivamente. Quando canagliflozina foi associada à terapêutica com sulfonilureia, observou-se hipoglicemia em 4,1%, 12,5% e 5,8% dos doentes tratados com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia, 300 mg de canagliflozina uma vez por dia e placebo, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.5).

Infeções micóticas genitais

A candidíase vulvovaginal (incluindo a vulvovaginite e infeção vulvovaginal micótica) foi notificada em 10,4% e 11,4% dos doentes do sexo feminino tratados com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia e 300 mg de canagliflozina uma vez por dia, respetivamente, em comparação com 3,2% nos doentes do sexo feminino tratados com placebo. A maioria das notificações de candidíase vulvovaginal ocorreu durante os primeiros quatro meses de tratamento com canagliflozina. Entre os doentes do sexo feminino a tomar canagliflozina, 2,3% sofreram mais do que uma infeção. De um modo geral, 0,7% de todos os doentes do sexo feminino descontinuaram o tratamento com canagliflozina devido a candidíase vulvovaginal (ver secção 4.4). No Programa CANVAS, a mediana da duração da infeção foi mais longa no grupo de tratamento com canagliflozina em comparação ao grupo de tratamento com placebo.

A balanite ou balanopostite por *Candida* ocorreu em doentes do sexo masculino numa taxa de 2,98 e 0,79 eventos por 100 doentes-ano para a canagliflozina e placebo, respetivamente. Entre os doentes do sexo masculino a tomar canagliflozina, 2,4% sofreram mais do que uma infeção. A descontinuação da canagliflozina por doentes do sexo masculino devido a balanite ou balanopostite por *Candida* ocorreu numa taxa de 0,37 eventos por 100 doentes-ano. A fimose foi notificada numa taxa de 0,39 e 0,07 eventos por 100 doentes-ano no grupo de tratamento com canagliflozina e com placebo, respetivamente. A circuncisão foi efetuada em taxas de 0,31 e 0,09 eventos por 100 doentes-ano, no grupo de tratamento com canagliflozina e com placebo, respetivamente (ver secção 4.4).

Infeções do trato urinário

Em estudos clínicos, as infeções do trato urinário foram notificadas mais frequentemente com 100 mg e 300 mg de canagliflozina (5,9% versus 4,3%, respetivamente) em comparação com 4,0% com placebo. A maioria das infeções foi ligeira a moderada, sem aumento na ocorrência de reações

adversas graves. Nestes estudos, os indivíduos responderam aos tratamentos de referência continuando o tratamento com canagliflozina.

Contudo, foram notificados casos pós-comercialização de infecções do trato urinário complicadas, incluindo pielonefrite e urossépsis, em doentes tratados com canagliflozina, levando frequentemente à interrupção do tratamento.

Fratura óssea

Num estudo cardiovascular (CANVAS) com 4.327 indivíduos tratados com doença cardiovascular estabelecida ou pelo menos dois fatores de risco de doença cardiovascular, as taxas de incidência de todas as fraturas nos ossos adjudicadas foi de 1,6, 1,8 e 1,1 por 100 doentes-ano de seguimento no grupo de tratamento com canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg e placebo, respetivamente, com uma tendência de ocorrência inicial de fraturas nas primeiras 26 semanas de terapêutica.

Em outros dois estudos de longo prazo e em estudos realizados na população geral com diabetes, não foram observadas diferenças no risco de fratura entre canagliflozina e o controlo. Num segundo estudo cardiovascular (CANVAS-R) com 5.807 indivíduos tratados com doença cardiovascular estabelecida ou com pelo menos dois fatores de risco de doença cardiovascular, as taxas de incidência de todas as fraturas nos ossos adjudicadas foi de 1,1 e 1,3 eventos por 100 doentes-ano de seguimento no grupo de tratamento com canagliflozina e placebo, respetivamente.

Num estudo a longo prazo dos resultados renais em 4.397 indivíduos tratados com diabetes tipo 2 e doença renal diabética, as taxas de incidência de todas as fraturas ósseas adjudicadas foram de 1,2 eventos por 100 doentes-ano de seguimento, tanto para 100 mg de canagliflozina como para placebo. Em outros estudos de diabetes tipo 2 com canagliflozina, que envolveram uma população de 7.729 doentes e no qual foram adjudicadas fraturas ósseas, as taxas de incidência de todas as fraturas nos ossos adjudicadas foram de 1,2 e 1,1 por 100 doentes-ano de seguimento no grupo de tratamento com canagliflozina e controlo, respetivamente. Após 104 semanas de tratamento, a canagliflozina não afetou, de forma adversa, a densidade mineral do osso.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Numa análise agrupada de 13 estudos controlados com placebo e com controlo ativo, o perfil de segurança nos doentes idosos foi geralmente consistente com o de doentes mais novos. Os doentes com idade ≥ 75 anos apresentaram uma incidência superior de reações adversas relacionadas com a depleção do volume (tais como tonturas posturais, hipotensão ortostática, hipotensão) com taxas de incidência de 5,34, 6,1 e 2,4 eventos por 100 doentes-ano de exposição para o grupo de 100 mg de canagliflozina uma vez por dia, 300 mg de canagliflozina uma vez por dia e no grupo de controlo, respetivamente. Foram notificadas reduções na TFG_e (-3,4 e -4,7 ml/min/1,73 m²) com 100 mg de canagliflozina e 300 mg de canagliflozina, respetivamente, em comparação com o grupo de controlo (-4,2 ml/min/1,73 m²). A TFG_e média basal foi de 62,5, 64,7 e 63,5 ml/min/1,73 m² para o grupo de 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina e o grupo de controlo, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso renal

Doentes com valores basais de TFG_e < 60 ml/min/1,73 m² apresentaram uma incidência superior de reações adversas associadas a depleção de volume (ex.: tonturas posturais, hipotensão ortostática, hipotensão) com taxas de incidência de 5,3, 5,1 e 3,1 eventos por 100 doentes-ano de exposição para os grupos com 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina e placebo, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.4).

A taxa de incidência global de potássio sérico elevado foi superior em doentes com compromisso renal moderado com taxas de incidência de 4,9, 6,1 e 5,4 eventos por 100 doentes-ano de exposição para os grupos com 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina e placebo, respetivamente. De um modo geral, estas elevações eram transitórias e não requereram tratamento específico.

Em doentes com compromisso renal moderado, foram observados aumentos de 9,2 µmol/L na creatinina sérica e de, aproximadamente, 1,0 mmol/L no azoto ureico sérico com ambas as doses de canagliflozina.

As taxas de incidência para as maiores reduções na TFG_e (> 30%) em qualquer momento durante o tratamento foram de 7,3, 8,1 e 6,5 eventos por 100 doentes-ano de exposição para o grupo com 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina e placebo, respetivamente. No último valor pós-basal, as taxas de incidência destas reduções foram de 3,3 para doentes tratados com 100 mg de canagliflozina, 2,7 para 300 mg de canagliflozina e 3,7 eventos por 100 doentes-ano de exposição para placebo (ver secção 4.4).

Independentemente dos valores basais de TFG_e, os doentes tratados com canagliflozina apresentaram um decréscimo inicial na TFG_e média. Posteriormente, a TFG_e foi mantida ou gradualmente aumentada durante a continuação da terapêutica. A TFG_e média regressou aos valores basais após a descontinuação da terapêutica, sugerindo que alterações hemodinâmicas possam desempenhar um papel nas alterações da função renal.

Metformina

A tabela 4 apresenta as reações adversas por CSO e frequência notificadas em doentes que receberam metformina em monoterapia e que não foram observados em doentes a receber canagliflozina. As categorias de frequência são baseadas na informação disponível no Resumo das Características do Medicamento metformina.

Tabela 4: Frequência das reações adversas com metformina identificadas a partir de estudos clínicos e de dados de pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa
Frequência	
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito raros	Acidose láctica, Deficiência em vitamina B ₁₂ ^a
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Alterações do paladar
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Sintomas gastrointestinais ^b
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito raros	Eritema, Prurido, Urticária
Afeções hepatobiliares	
Muito raros	Alteração dos resultados do teste da função hepática, hepatite

^a O tratamento prolongado com metformina foi associado a uma diminuição da absorção da vitamina B₁₂, que pode muito raramente resultar num deficiência clinicamente significativa de vitamina B₁₂ (ex. anemia megaloblástica).

^b Os sintomas gastrointestinais, tais como: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite, ocorrem mais frequentemente durante o início da terapêutica e desaparecem espontaneamente na maioria dos casos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Canagliflozina

Doses únicas de até 1.600 mg de canagliflozina em indivíduos saudáveis e 300 mg de canagliflozina, duas vezes ao dia, durante 12 semanas em doentes com diabetes tipo 2 foram geralmente bem toleradas.

Metformina

A hipoglicemia não foi observada com doses de cloridrato de metformina até 85 g. Contudo, ocorreu acidose láctica em determinadas circunstâncias. Uma sobredosagem elevada de metformina ou riscos concomitantes podem causar acidose láctica. A acidose láctica é considerada uma emergência médica e deve ser tratada em meio hospitalar. A hemodiálise é o método mais eficaz para remover o lactato e a metformina.

Tratamento

Em caso de sobredosagem com Vokanamet, é razoável utilizar as medidas de suporte habituais, por ex. remoção do material não absorvido do trato gastrointestinal, monitorização clínica e aplicação de medidas clínicas, conforme adequado para o estado clínico do doente. A hemodiálise é o método mais eficaz para remover o lactato e a metformina. A canagliflozina foi removida de forma insignificante durante uma sessão de 4 horas de hemodiálise. Não é expectável que a canagliflozina seja removida por hemodiálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos usados na diabetes, associações de fármacos hipoglicemiantes orais, código ATC: A10BD16.

Mecanismo de ação

Vokanamet combina dois medicamentos hipoglicemiantes orais com mecanismos de ação diferentes e complementares, tendo em vista a melhoria do controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 2: a canagliflozina, um inibidor do transportador SGLT2 e o cloridrato de metformina, um membro da classe das bioguanidas.

Canagliflozina

O transportador SGLT2, expresso nos túbulos renais proximais, é responsável pela maioria da reabsorção da glicose filtrada a partir do lúmen tubular. Os doentes com diabetes têm demonstrado ter uma reabsorção renal de glicose elevada, o que pode contribuir para as concentrações sanguíneas de glicose persistentemente elevadas. A canagliflozina é um inibidor oral ativo do SGLT2. Ao inibir o SGLT2, a canagliflozina reduz a reabsorção da glicose filtrada e diminui o limiar renal de glicose (LR_g), aumentando, desta forma, a EUG e diminuindo as concentrações elevadas de glicose plasmática através deste mecanismo independente da insulina em doentes com diabetes tipo 2. A EUG aumentada com a inibição do SGLT2 também se traduz numa diurese osmótica, com o efeito diurético a originar uma redução na tensão arterial sistólica; o aumento da EUG resulta numa perda de calorías e assim numa redução do peso corporal, tal como foi demonstrado em estudos com doentes com diabetes tipo 2.

A ação da canagliflozina para aumentar a EUG reduzindo diretamente a glicose plasmática é independente da insulina. Foi observada uma melhoria no modelo de avaliação da hemostase para a

função das células beta (células beta HOMA) e uma melhoria na resposta de secreção de insulina por células-beta em resposta a uma refeição mista, em ensaios clínicos com canagliflozina.

Em estudos de fase 3, a administração pré-prandial de 300 mg de canagliflozina proporcionou uma maior redução na excursão pós-prandial da glicose do que a dose de 100 mg. Este efeito com a dose de 300 mg de canagliflozina pode, em parte, ser devido à inibição local do SGLT1 intestinal (um importante transportador intestinal de glicose) relacionada com concentrações elevadas transitórias de canagliflozina no lúmen intestinal antes da absorção do medicamento (a canagliflozina é um inibidor de baixa potência do transportador SGLT1). Estudos demonstraram que não existe má absorção de glicose com canagliflozina.

Metformina

A metformina é uma biguanida com efeitos anti-hiperglicemiantes que reduz a glicose plasmática basal e pós-prandial. Não estimula a secreção da insulina, pelo que não induz hipoglicemia.

A metformina pode atuar através de três mecanismos:

- por redução da produção de glicose hepática inibindo a gluconeogénese e a glicogenólise;
- no músculo, aumentando modestamente a sensibilidade à insulina, melhorando a captação e utilização de glicose periférica;
- e retardando a absorção intestinal da glicose.

A metformina estimula a síntese do glicogénio intracelular atuando sobre a glicogénio sintase. A metformina aumenta a capacidade de transporte dos transportadores de membrana da glicose GLUT-1 e GLUT-4.

No ser humano, independentemente da sua ação sobre a glicemia, a metformina exerce efeitos favoráveis no metabolismo dos lípidos. Este facto foi demonstrado com doses terapêuticas em estudos clínicos controlados, realizados a médio ou a longo prazo: a metformina reduz os níveis de colesterol total, C-LDL e triglicéridos.

Efeitos farmacodinâmicos da canagliflozina

Foram observadas reduções dependentes da dose no LR_G e aumentos da EUG após doses orais únicas e múltiplas de canagliflozina em doentes com diabetes tipo 2. A partir de um valor inicial de LR_G de, aproximadamente, 13 mmol/l, foi observada uma supressão máxima do LR_G médio a 24 horas com uma dose diária de 300 mg para, aproximadamente, 4 mmol/l a 5 mmol/l em doentes com diabetes tipo 2 em estudos de Fase 1, sugerindo um risco reduzido de hipoglicemia induzida pelo tratamento. As reduções no LR_G conduziram a um aumento na EUG em indivíduos com diabetes tipo 2 tratados quer com 100 mg quer com 300 mg de canagliflozina, situando-se num intervalo entre 77 g/dia e 119 g/por dia em todos os estudos de fase 1; a EUG observada traduz-se numa perda de 308 kcal/dia e 476 kcal/por dia. As reduções no LR_G e os aumentos na EUG foram mantidos durante um período de tratamento de 26 semanas em doentes com diabetes tipo 2. Foram observados aumentos moderados (geralmente < 400 ml a 500 ml) no volume diário de urina que atenuaram ao longo de vários dias de tratamento. A excreção de ácido úrico urinário aumentou de forma transitória devido à canagliflozina (aumentou em 19% comparativamente com o nível basal no dia 1 e depois atenuou para 6% no dia 2 e 1% no dia 13). Isto foi acompanhado por uma redução sustentada na concentração de ácido úrico sérico de aproximadamente 20%.

Num estudo de dose única realizado em doentes com diabetes tipo 2, o tratamento com 300 mg antes de uma refeição mista atrasou a absorção intestinal da glicose e reduziu a glicose pós-prandial através de ambos os mecanismos renais e não renais.

Eficácia e segurança clínicas

Tanto a melhoria do controlo glicémico como a redução da morbilidade e mortalidade cardiovascular são uma parte integral do tratamento da diabetes tipo 2.

A administração concomitante de canagliflozina e metformina foi estudada em doentes com diabetes tipo 2 não controlados de forma adequada com metformina isoladamente ou em associação com outros medicamentos hipoglicemiantes.

Não foram realizados estudos clínicos de eficácia com Vokanamet. Todavia, foi demonstrada a bioequivalência de Vokanamet com a canagliflozina e metformina tomadas concomitantemente em comprimidos separados.

Canagliflozina

Eficácia e segurança glicémicas

Um total de 10.501 doentes com diabetes tipo 2 participaram em dez estudos de eficácia e segurança, controlados e em dupla ocultação, realizados para avaliar os efeitos de canagliflozina no controlo da glicemia, incluindo 5.151 doentes tratados com canagliflozina em associação com metformina. A distribuição racial dos doentes foi 72% de caucasianos, 16% de asiáticos, 5% de negros e 8% de outros grupos. 17% dos doentes eram hispânicos. 58% dos doentes eram do sexo masculino. Os doentes tinham uma idade média global de 59,5 anos (desde os 21 anos até aos 96 anos), com 3.135 doentes com idade \geq 65 anos e 513 doentes com idade \geq 75 anos. 58% dos doentes tinham um índice de massa corporal (IMC) \geq 30 kg/m². No programa de desenvolvimento clínico foram avaliados 1.085 doentes com valores basais de TFG de 30 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m².

Estudos controlados com placebo

A canagliflozina foi estudada em terapêutica dupla com metformina, terapêutica dupla com sulfonilureia, terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia, terapêutica tripla com metformina e pioglitazona, como terapêutica de associação com insulina e em monoterapia (tabela 5). De um modo geral, a canagliflozina produziu resultados clínicos e estatisticamente significativos ($p < 0,001$) no controlo da glicemia, incluindo na hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), na percentagem de doentes a atingirem HbA_{1c} < 7%, na alteração dos valores basais de glicose plasmática em jejum (GPJ) e na glicose pós-prandial às 2 horas (GPP) em comparação com o placebo. Adicionalmente, foram observadas reduções no peso corporal e na tensão arterial sistólica em comparação com o placebo.

Além disso, a canagliflozina foi estudada como terapêutica tripla com metformina e sitagliptina e doseada com um regime de titulação, utilizando uma dose inicial de 100 mg e titulada até 300 mg desde a semana 6, em doentes que requeriam um controlo glicémico adicional, que possuíam TFG adequada e que toleravam a canagliflozina 100 mg (tabela 5). A canagliflozina administrada com um regime de titulação produziu resultados clinicamente e estatisticamente significativos ($p < 0,001$) em relação ao placebo no controlo glicémico, incluindo HbA_{1c} e mudança de GPJ basal e uma melhoria estatisticamente significativa ($p < 0,01$) na percentagem dos doentes atingindo HbA_{1c} < 7%. Além disso, foram observadas reduções no peso corporal e pressão arterial sistólica em relação ao placebo.

Tabela 5: Resultados de eficácia de estudos clínicos controlados com placebo^a

Terapêutica dupla com metformina (26 semanas)			
	Canagliflozina + metformina		Placebo + metformina (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	7,94	7,95	7,96
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,79	-0,94	-0,17
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	88,7	85,4	86,7

% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-3,7	-4,2	-1,2
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Terapêutica tripla com metformina e sulfonilureia (26 semanas)			
	Canagliflozina + metformina e sulfonilureia		Placebo + metformina e sulfonilureia (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,13	8,13	8,12
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,85	-1,06	-0,13
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	93,5	93,5	90,8
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,1	-2,6	-0,7
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Terapêutica em associação com insulina^d (18 semanas)			
	Canagliflozina + insulina		Placebo + insulina (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,33	8,27	8,20
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,63	-0,72	0,01
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	96,9	96,7	97,7
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-1,8	-2,3	0,1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 97,5%)	-1,9 ^b (-2,2; 1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c
Terapêutica tripla com metformina e sitagliptina^e (26 semanas)			
	Canagliflozina + Metformina e sitagliptina^e		Placebo + metformina e sitagliptina (N = 106)
	(N = 107)		
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,53		8,38
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,91		-0,01
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,89 ^b (-1,19; -0,59)		
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	32 ^f		12
Glicose plasmática em jejum (mg/dl)			
Valores basais (média)	186		180
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-30		-3
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-27 ^b (-40; -14)		
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	93,8		89,9
Alteração % em relação aos valores basais (média ajustada)	-3,4		-1,6
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-1,8 ^b (-2,7; -0,9)		

- ^a População de intenção-de-tratar utilizando a última observação em estudo antes da terapêutica glicêmica de resgate.
^b $p < 0,001$ em comparação com placebo.
^c Não aplicável.
^d Canagliflozina como terapêutica de associação com insulina (com ou sem outros medicamentos hipoglicemiantes).
^e Canagliflozina 100 mg titulada para cima até 300 mg
^f $p < 0,01$ em comparação com placebo.
^g 90,7% dos indivíduos no grupo de canagliflozina receberam ajuste de dose até 300 mg.

Além dos estudos acima apresentados, os resultados de eficácia na glicemia observados no subestudo da terapêutica dupla de 18 semanas com sulfonilureia e da terapêutica tripla de 26 semanas com metformina e pioglitazona foram geralmente comparáveis com os observados noutros estudos.

Um estudo dedicado demonstrou que a administração concomitante de 50 mg e 150 mg de canagliflozina, administrados duas vezes por dia, como terapêutica dupla com metformina produziu resultados clínica e estatisticamente significativos relativamente ao placebo no controlo da glicemia, incluindo na HbA_{1c}, na percentagem de doentes a atingir HbA_{1c} < 7 %, na alteração dos valores basais de GPJ, e nas reduções no peso corporal conforme demonstrado na tabela 6.

Tabela 6: Resultados de eficácia de estudos clínicos controlados com placebo de canagliflozina administrada duas vezes por dia^a

	Canagliflozina		Placebo (N = 93)
	50 mg duas vezes por dia (N = 93)	150 mg duas vezes por dia (N = 93)	
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	7,63	7,53	7,66
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,45	-0,61	-0,01
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	90,59	90,44	90,37
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,8	-3,2	-0,6
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

- ^a População de intenção-de-tratar utilizando a última observação em estudo.
^b $p < 0,001$ em comparação com placebo.
^c Não aplicável.
^d $p = 0,013$ em comparação com placebo.

Estudos com controlo ativo

A canagliflozina foi comparada com a glimepirida em terapêutica dupla com metformina e comparada com a sitagliptina em terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia (tabela 7). A dose de 100 mg de canagliflozina, um vez por dia, em terapêutica dupla com metformina produziu reduções semelhantes na HbA_{1c} relativamente ao nível basal, e a dose de 300 mg produziu reduções superiores ($p < 0,05$) na HbA_{1c} em comparação com a glimepirida, demonstrando, desta forma, a não inferioridade. Uma menor proporção de doentes em tratamento com 100 mg de canagliflozina uma vez por dia (5,6%) e 300 mg de canagliflozina uma vez por dia (4,9%) sofreram pelo menos um episódio/acidente de hipoglicemia durante as 52 semanas de tratamento em comparação com o grupo que recebeu glimepirida (34,2%). Num estudo que comparou 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, com 100 mg de sitagliptina em terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia, a canagliflozina demonstrou uma redução não inferior ($p < 0,05$) e uma redução superior ($p < 0,05$) da HbA_{1c} relativamente à sitagliptina. A incidência de episódios/eventos de hipoglicemia com 300 mg de

canagliflozina, uma vez por dia, e 100 mg de sitagliptina foi de 40,7% e 43,2%, respetivamente. Foram também observadas melhorias significativas no peso corporal e reduções da tensão arterial sistólica em comparação com a glimepirida e a sitagliptina.

Tabela 7: Resultados de eficácia de estudos clínicos com controlo ativo^a

	Canagliflozina + metformina		Glimepirida (titulada) + metformina (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
Em comparação com glimepirida na forma de terapêutica dupla com metformina (52 semanas)			
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	7,78	7,79	7,83
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-0,82	-0,93	-0,81
Diferença em relação a glimepirida (média ajustada) (IC 95%)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	86,8	86,6	86,6
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-4,2	-4,7	1,0
Diferença em relação a glimepirida (média ajustada) (IC 95%)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Em comparação com sitagliptina na forma de terapêutica tripla com metformina e sulfonilureia (52 semanas)			
	300 mg de Canagliflozina + metformina e sulfonilureia (N = 377)		100 mg de Sitagliptina + metformina e sulfonilureia (N = 378)
HbA_{1c} (%)			
Valores basais (média)	8,12		8,13
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-1,03		-0,66
Diferença em relação a sitagliptina (média ajustada) (IC 95%)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	47,6		35,3
Peso corporal			
Valores basais (média) em kg	87,6		89,6
% alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,5		0,3
Diferença em relação a sitagliptina (média ajustada) (IC 95%)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/A

- ^a População de intenção-de-tratar utilizando a última observação em estudo antes da terapêutica glicêmica de resgate.
^b $p < 0,05$
^c Não aplicável.
^d $p < 0,001$.

Canagliflozina como terapêutica de combinação inicial com metformina

A canagliflozina foi avaliada em combinação com metformina como terapêutica de combinação inicial em doentes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com dieta e exercício físico. A canagliflozina 100 mg e a canagliflozina 300 mg, em combinação com metformina XR, resultaram numa melhoria estatisticamente significativa de HbA_{1c}, em comparação com as respetivas doses de canagliflozina (100 mg e 300 mg) individualmente ou metformina XR individualmente (tabela 8).

Tabela 8: Resultados do estudo clínico com controlo ativo de 26 semanas, da canagliflozina como terapêutica combinada inicial com metformina*

Parâmetro de eficácia	Metformin a XR (N = 237)	Canagliflozin a 100 mg (N = 237)	Canagliflozin a 300 mg (N = 238)	Canagliflozin a 100 mg + metformina XR (N = 237)	Canagliflozin a 300 mg + metformina XR (N = 237)
HbA_{1c} (%)					
Valores basais (média)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Alteração em relação aos valores basais (média ajustada)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Diferença em relação a canagliflozin a 100 mg (média ajustada) (IC 95%) [†]				-0,40 [‡] (-0,59; -0,21)	
Diferença em relação a canagliflozin a 300 mg (média ajustada) (IC 95%) [†]					-0,36 [‡] (-0,56; -0,17)
Diferença em relação a metformina XR (média ajustada) (IC 95%) [†]		-0,06 [‡] (-0,26; 0,13)	-0,11 [‡] (-0,31; 0,08)	-0,46 [‡] (-0,66; -0,27)	-0,48 [‡] (-0,67; -0,28)
Doentes (%) a atingirem HbA_{1c} < 7%	43	39	43	50 ^{§§}	57 ^{§§}
Peso corporal					
Valores basais (média) em kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
Alteração % em relação aos valores basais (média ajustada)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Diferença em relação a metformina XR (média ajustada) (IC 95%) [†]		-0,9 ^{§§} (-1,6; -0,2)	-1,8 [§] (-2,6; -1,1)	-1,4 [‡] (-2,1; -0,6)	-2,1 [‡] (-2,9; -1,4)

* População de intenção-de-tratar

[†] A média dos mínimos quadrados ajustada para covariáveis, incluindo o valor basal e fator de estratificação

[‡] p = 0,001 ajustado

[§] p < 0,01 ajustado

^{§§} p < 0,05 ajustado

Populações especiais

Em três estudos realizados em populações especiais (doentes idosos, doentes com TFGe de 30 ml/min/1,73 m² a < 50 ml/min/1,73 m² e doentes com ou em risco elevado de doença cardiovascular), a canagliflozina foi adicionada ao tratamento estável atualmente realizado pelo doente para a diabetes (dieta, monoterapia ou terapêutica de associação).

Idosos

Um total de 714 doentes com idade ≥ 55 anos a ≤ 80 anos (227 doentes com 65 anos a < 75 anos e 46 doentes com 75 anos a ≤ 80 anos) com controlo inadequado da glicemia a receber tratamento para a diabetes (medicamentos hipoglicemiantes e/ou dieta e exercício) participaram num estudo controlado com placebo, em dupla-ocultação, com duração de 26 semanas. Foram observadas alterações estatisticamente significativas (p < 0,001) dos valores basais de HbA_{1c} em comparação com o placebo de -0,57% e -0,70% para as doses de 100 mg, uma vez por dia, e 300 mg, uma vez por dia, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.8).

Doentes com TFGe de 45 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m²

Numa análise agrupada de doentes (N = 721), com uma taxa de filtração glomerular basal de 45 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², a canagliflozina proporcionou uma redução clinicamente significativa na HbA_{1c} em comparação com placebo, com -0,47% para canagliflozina 100 mg e -0,52% para canagliflozina 300 mg. Os doentes com uma TFGe basal de 45 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², tratados com canagliflozina 100 mg e 300 mg, demonstraram melhorias médias com alterações percentuais no peso corporal em relação a placebo, de -1,8% e -2,0%, respetivamente.

A maioria dos doentes com uma TFGe basal de 45 ml/min/1,73 m² a < 60 ml/min/1,73 m², estavam a fazer insulina e/ou uma sulfonilureia (85% [614/721]). Consistente com o aumento expectável de hipoglicemia quando um medicamento não associado a hipoglicemia é adicionado à insulina e/ou sulfonilureia, observou-se um aumento dos episódios/eventos de hipoglicemia quando canagliflozina foi adicionada à insulina e/ou a uma sulfonilureia (ver secção 4.8).

Glicemia em jejum

Em quatro estudos controlados com placebo, o tratamento com canagliflozina na forma de monoterapia ou terapêutica de associação com um ou dois hipoglicemiantes orais resultou em alterações médias na GPJ, em relação ao nível basal, de -1,2 mmol/l a -1,9 mmol/l para 100 mg de canagliflozina, uma vez por dia, e -1,9 mmol/l a -2,4 mmol/l para 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, respetivamente, em comparação com o placebo. Estas reduções foram sustentadas ao longo do período de tratamento e foram quase máximas após o primeiro dia de tratamento.

Glicemia pós-prandial

Após uma refeição mista, a canagliflozina em monoterapia ou em terapêutica de associação com um ou dois medicamentos hipoglicemiantes orais reduziu a glicose pós-prandial (GPP) em relação ao nível basal, em -1,5 mmol/l a -2,7 mmol/l para 100 mg de canagliflozina, uma vez por dia, e -2,1 mmol/l a -3,5 mmol/l para 300 mg, uma vez por dia, respetivamente, em comparação com o placebo, devido às reduções na concentração de glicose pré-prandial e às reduzidas excursões de glicose pós-prandial.

Peso corporal

As doses de 100 mg e 300 mg de canagliflozina em monoterapia ou em terapêutica de associação dupla ou tripla com metformina, resultaram em reduções estatisticamente significativas na percentagem de peso corporal às 26 semanas em comparação com o placebo. Em dois estudos de 52 semanas com controlo ativo, que compararam canagliflozina com a glimepirida e a sitagliptina, as reduções médias sustentadas e estatisticamente significativas na percentagem de peso corporal com canagliflozina em terapêutica de associação com metformina foram de -4,2% e -4,7% para 100 mg e 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, respetivamente, em comparação com a associação de glimepirida e metformina (1,0%) e -2,5% para 300 mg de canagliflozina, uma vez por dia, em associação com metformina e uma sulfonilureia em comparação com a sitagliptina em associação com metformina e uma sulfonilureia (0,3%).

Um subgrupo de doentes (N = 208) provenientes do estudo de terapêutica dupla com controlo ativo com metformina que foram submetidos a absorciometria de emissão dupla de raios X (DXA) e a tomografia computadorizada (TC) abdominal para avaliação da composição corporal, demonstrou que, aproximadamente, dois terços da perda de peso com canagliflozina foram devidos a perda de massa gorda com perdas semelhantes de gordura subcutânea visceral e abdominal. Duzentos e onze (211) doentes do estudo clínico com doentes idosos participaram num subestudo para análise da composição corporal utilizando a DXA. Isto demonstrou que, aproximadamente, dois terços da perda de peso associada com canagliflozina foi devido a perda de massa gorda em comparação com placebo. Não ocorreram alterações significativas na densidade óssea em regiões trabeculares e corticais.

Tensão arterial

Em estudos controlados com placebo, o tratamento com 100 mg e 300 mg de canagliflozina resultou em reduções médias na tensão arterial sistólica de -3,9 mmHg e -5,3 mmHg, respetivamente, em comparação com o placebo (-0,1 mmHg) e num efeito mais reduzido na tensão arterial diastólica com alterações médias para 100 mg e 300 mg de canagliflozina de -2,1 mmHg e -2,5 mmHg, respetivamente, em comparação com o placebo (-0,3 mmHg). Não se verificou qualquer alteração na frequência cardíaca.

Doentes com valores basais de HbA_{1c} > 10% e ≤ 12%

Um subestudo de doentes com valores basais de HbA_{1c} > 10% e ≤ 12% em monoterapia com canagliflozina resultou em reduções dos valores basais de HbA_{1c} (não ajustado com placebo) de -2,13% e -2,56% para 100 mg e 300 mg de canagliflozina, respetivamente.

Resultados cardiovasculares no Programa CANVAS

O efeito da canagliflozina nos eventos cardiovasculares, em adultos com diabetes tipo 2 com doença cardiovascular (DCV) estabelecida ou em risco de DCV (dois ou mais fatores de risco CV), foi avaliado no Programa CANVAS (uma análise integrada dos estudos CANVAS e CANVAS-R). Estes estudos eram multicêntricos, multinacionais, aleatorizados, com dupla ocultação, em paralelo e com critérios de inclusão e exclusão e populações semelhantes. O Programa CANVAS comparou o risco de apresentar um Evento Adverso Cardiovascular Major (MACE), definido como o composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal, entre a canagliflozina e o placebo, num contexto de terapêutica padrão para diabetes e doença cardiovascular aterosclerótica.

No estudo CANVAS, os indivíduos foram aleatoriamente atribuídos em 1:1:1 a 100 mg de canagliflozina, 300 mg de canagliflozina ou placebo equivalente. No estudo CANVAS-R, os indivíduos foram aleatoriamente atribuídos em 1:1 a 100 mg de canagliflozina ou placebo equivalente e uma titulação para 300 mg foi permitida (com base na tolerabilidade e necessidades glicémicas) a partir da Semana 13. Terapêuticas concomitantes antidiabéticas e ateroscleróticas puderam ser ajustadas, de acordo com a terapêutica padrão para estas doenças.

Um total de 10.134 doentes foi tratado (4.327 no estudo CANVAS e 5.807 no estudo CANVAS-R; um total de 4.344 aleatoriamente atribuídos a placebo e 5.790 atribuídos a canagliflozina), com uma exposição média de 149 semanas (223 semanas no estudo CANVAS e 94 semanas no estudo CANVAS-R). O estado vital foi obtido para 99,6% dos indivíduos em ambos os estudos. A idade média foi de 63 anos e 64% eram do sexo masculino. Sessenta e seis por cento dos indivíduos tinha antecedentes de doença cardiovascular estabelecida, com 56% com antecedentes de doença coronária, 19% com doença cerebrovascular e 21% com doença vascular periférica; 14% tinha antecedentes de insuficiência cardíaca.

O valor basal médio de HbA_{1c} foi de 8,2% e a duração média da diabetes foi 13,5 anos.

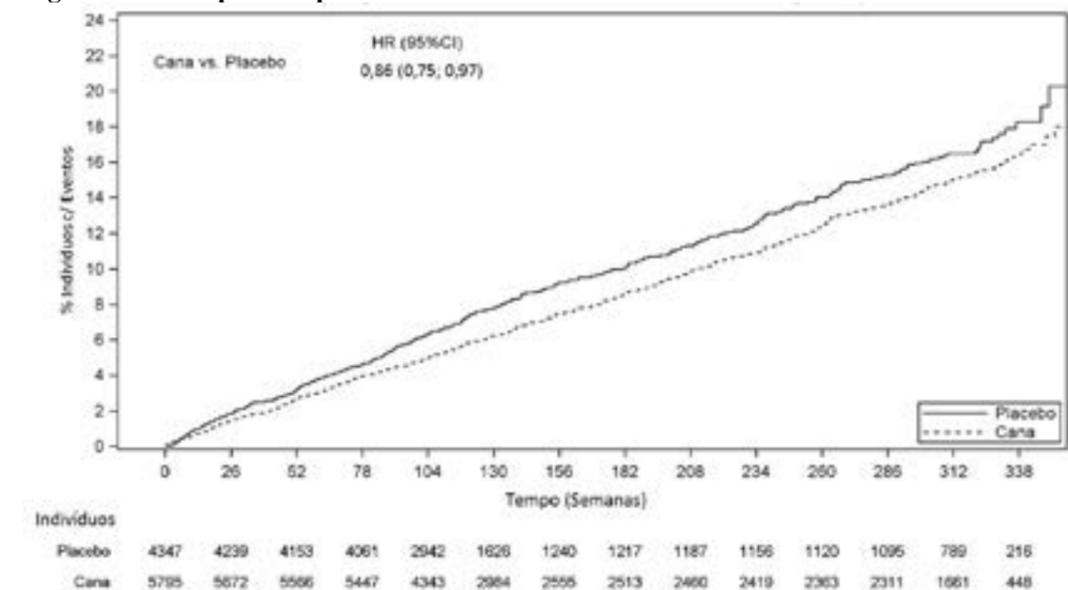
Os valores basais da função renal foram normais ou ligeiramente comprometidos em 80% dos doentes e moderadamente comprometidos em 20% dos doentes (TFGe média de 77 ml/min/1,73 m²). No nível basal, os doentes foram tratados com um ou mais medicamentos antidiabéticos, incluindo metformina (77%), insulina (50%) e sulfonilureia (43%).

O parâmetro de avaliação primário do Programa CANVAS foi o tempo até à ocorrência do primeiro MACE. Os parâmetros de avaliação secundários num teste de hipóteses condicional sequencial foram mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular.

Os doentes nos grupos de canagliflozina combinados (análise agrupada de canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg e canagliflozina titulada de 100 mg para 300 mg) tiveram uma taxa de MACE inferior em comparação com o placebo: 2,69 *versus* 3,15 doentes por 100 doentes-ano (HR da análise agrupada: 0,86; IC 95% (0,75;0,97)).

Com base na curva Kaplan-Meier para a primeira ocorrência de MACE, apresentada abaixo, a redução dos MACE no grupo da canagliflozina foi observada na Semana 26 e foi mantida durante a continuação do estudo (ver Figura 1).

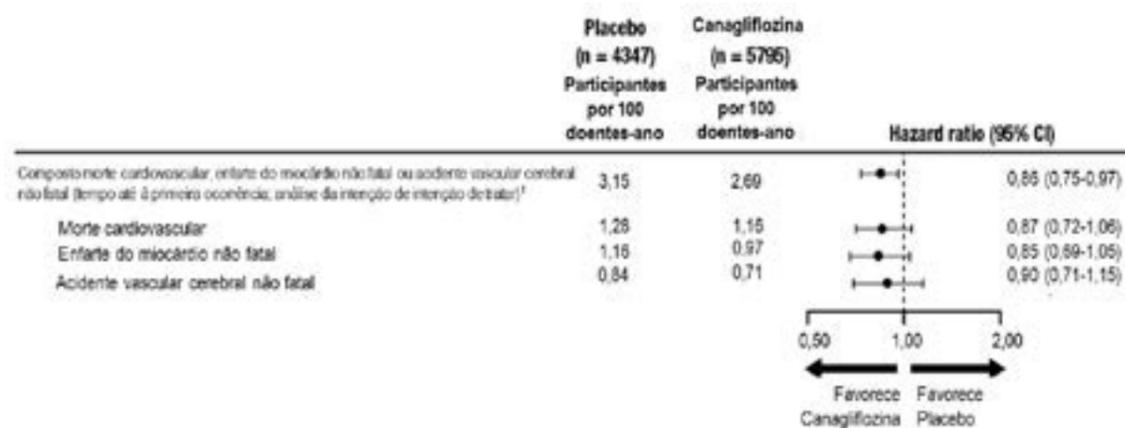
Figura 1: Tempo até à primeira ocorrência de MACE



2.011 doentes apresentavam uma TFGe de 30 a < 60 ml/min/1,73 m². Os resultados em termos de MACE neste subgrupo foram consistentes com os resultados no geral.

Cada componente dos MACE contribuiu positivamente para o composto global, tal como apresentado na Figura 2. Os resultados para as dosagens de canagliflozina de 100 mg e 300 mg foram consistentes com os resultados para os grupos com dose combinada.

Figura 2: Efeito da terapêutica para o parâmetro de avaliação composto primário e os seus componentes



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

Mortalidade por todas as causas

No grupo da canagliflozina combinado, o HR para a mortalidade por todas as causas versus placebo foi de 0,87 (0,74; 1,01).

Insuficiência cardíaca com necessidade de hospitalização

A canagliflozina reduziu o risco de insuficiência cardíaca com necessidade de hospitalização, em comparação com placebo (HR: 0,67; 95% IC (0,52; 0,87)).

Parâmetros de avaliação renais

No programa CANVAS, o tempo até o primeiro evento de nefropatia adjudicada (duplicação da creatinina sérica, necessidade de terapêutica de substituição renal e morte renal), o HR foi de 0,53 (IC 95%: 0,33, 0,84) para canagliflozina (0,15 eventos por 100 doentes-ano) versus placebo (0,28 eventos por 100 doentes-ano). Além disso, a canagliflozina reduziu a progressão da albuminúria em 25,8% versus 29,2% com placebo (HR: 0,73; IC 95%: 0,67, 0,79) em doentes com albuminúria de base ou microalbuminúria.

A dose de 100 mg de canagliflozina também foi estudada em adultos com diabetes tipo 2 e doença renal diabética com uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de 30 ml/min/1,73 m² a < 90 ml/min/1,73 m² e albuminúria (> 33,9 mg/mmol a 565,6 mg/mmol de creatinina). Não estão disponíveis informações sobre esta população de doentes para a associação de dose fixa de canagliflozina/metformina.

Metformina

O estudo prospetivo aleatorizado (UKPDS) estabeleceu o benefício a longo prazo do controlo intensivo da glicemia na diabetes tipo 2. A análise dos resultados obtidos em doentes com excesso de peso tratados com metformina após insucesso da dieta isoladamente demonstrou:

- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer complicação relacionada com a diabetes no grupo da metformina (29,8 acontecimentos/1.000 doentes-anos) versus dieta isoladamente (43,3 acontecimentos/1.000 doentes-anos), p = 0,0023 e versus grupos tratados com uma associação com sulfonilureia e insulina em monoterapia (40,1 acontecimentos/1.000 doentes-anos), p = 0,0034;
- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer mortalidade relacionada com a diabetes: 7,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina, 12,7 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isoladamente, p = 0,017;

- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade global: 13,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina versus 20,6 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isoladamente, (p = 0,011) e versus 18,9 acontecimentos/1.000 doentes-anos nos grupos tratados com a associação com uma sulfonilureia e com insulina em monoterapia (p = 0,021);
- uma redução significativa do risco absoluto de enfarte do miocárdio: 11 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina, 18 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isoladamente, (p = 0,01).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com canagliflozina em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da diabetes tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Vokanamet

Os estudos de bioequivalência em indivíduos saudáveis demonstraram que Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1.000 mg, 150 mg/850 mg e 150 mg/1.000 mg em comprimidos de associação são bioequivalentes à administração concomitante das doses correspondentes de canagliflozina e metformina em comprimidos separados.

A administração de Vokanamet 150 mg/1.000 mg com alimentos não conduziu a alterações na exposição global à canagliflozina. Não ocorreram alterações na AUC da metformina; contudo, a concentração máxima plasmática média da metformina sofreu uma redução de 16% quando administrada com alimentos. Observou-se um atraso no tempo até à concentração máxima plasmática para ambos os componentes (2 horas para a canagliflozina e 1 hora para a metformina) em condições de jejum. Não é provável que as alterações sejam clinicamente relevantes. Uma vez que se recomenda a administração de metformina com a refeição para reduzir a incidência de reações adversas gastrointestinais, recomenda-se que Vokanamet seja tomado com uma refeição para reduzir a intolerabilidade gastrointestinal associada à metformina.

Canagliflozina

As propriedades farmacocinéticas da canagliflozina são essencialmente similares em indivíduos saudáveis e doentes com diabetes tipo 2. Após a administração de uma dose única oral de 100 mg e 300 mg em indivíduos saudáveis, a canagliflozina foi rapidamente absorvida, com concentrações plasmáticas máximas (mediana da T_{max}) a ocorrerem 1 hora a 2 horas após a dose. A C_{max} plasmática e a AUC da canagliflozina aumentaram de uma forma proporcional à dose desde os 50 mg até aos 300 mg. A semivida (t_{1/2}) de eliminação aparente (expressa na forma de média ± desvio padrão) foi de 10,6 ± 2,13 horas e de 13,1 ± 3,28 horas para as doses de 100 mg e 300 mg, respetivamente. O estado estacionário foi atingido após 4 a 5 dias de doses únicas diárias com 100 mg a 300 mg de canagliflozina. A canagliflozina não exibe uma farmacocinética dependente do tempo, e acumulou-se no plasma até 36% após doses múltiplas de 100 mg e 300 mg.

Absorção

A biodisponibilidade oral média absoluta da canagliflozina é de, aproximadamente, 65%. A ingestão simultânea de uma refeição com alto teor em gordura com a canagliflozina não produziu efeito na farmacocinética da canagliflozina; portanto, a canagliflozina pode ser tomada com ou sem alimentos (ver secção 4.2).

Distribuição

O volume médio de distribuição (V_d) em estado estacionário da canagliflozina após uma única perfusão intravenosa em indivíduos saudáveis foi de 83,5 litros, o que sugere uma distribuição extensa nos tecidos. A canagliflozina liga-se de forma extensa às proteínas plasmáticas (99%), maioritariamente à albumina. A ligação às proteínas plasmáticas é independente das concentrações plasmáticas de canagliflozina. A ligação às proteínas plasmáticas não é alterada de forma significativa em doentes com compromisso renal ou compromisso hepático.

Biotransformação

A O-glucuronidação é a principal via metabólica de eliminação da canagliflozina, a qual é principalmente glucoronizada pelo UGT1A9 e UGT2B4 em dois metabolitos o-glucoronidos inativos. O metabolismo (oxidativo) da canagliflozina mediado pelo CYP3A4 é mínimo (aproximadamente 7%) em seres humanos.

Em estudos *in vitro*, a canagliflozina não inibiu o citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ou CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, nem induziu o CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 em concentrações superiores às terapêuticas. Não foram observados efeitos clinicamente relevantes *in vivo* no CYP3A4 (ver secção 4.5).

Eliminação

Após administração de uma dose única oral de [14 C]canagliflozina em indivíduos saudáveis, 41,5%, 7,0%, e 3,2% da dose radioativa administrada foi recuperada nas fezes na forma de canagliflozina, de um metabolito hidroxilado e de um metabolito o-glucoronido, respetivamente. A circulação enterohepática da canagliflozina foi insignificante.

Aproximadamente 33% da dose radioativa administrada foi excretada na urina, maioritariamente na forma de metabolitos o-glucoronidos (30,5%). Menos de 1% da dose foi excretada na urina na forma de canagliflozina inalterada. A depuração renal das doses de 100 mg e 300 mg de canagliflozina situou-se entre 1,30 ml/min e 1,55 ml/min.

A canagliflozina é uma substância de baixa depuração, com uma depuração sistémica média de, aproximadamente, 192 ml/min em indivíduos saudáveis após administração intravenosa.

Populações especiais

Compromisso renal

Um estudo de dose única e aberto, avaliou a farmacocinética de 200 mg de canagliflozina em indivíduos com vários graus de compromisso renal (classificados utilizando a CrCl baseada na equação Cockcroft-Gault) em comparação com indivíduos saudáveis. O estudo incluiu 8 indivíduos com função renal normal (CrCl \geq 80 ml/min), 8 indivíduos com compromisso renal ligeiro (CrCl de 50 ml/min a $<$ 80 ml/min), 8 indivíduos com compromisso renal moderado (CrCl de 30 ml/min a $<$ 50 ml/min) e 8 indivíduos com compromisso renal grave (CrCl $<$ 30 ml/min), bem como 8 indivíduos com doença renal terminal (DRT) em hemodiálise.

A C_{max} de canagliflozina foi aumentada moderadamente em 13%, 29% e 29% em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente, mas não em indivíduos em hemodiálise. Em comparação com indivíduos saudáveis, a AUC plasmática da canagliflozina aumentou em aproximadamente 17%, 63% e 50% em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente, mas foi semelhante para indivíduos com DRT e indivíduos saudáveis.

A canagliflozina foi removida por hemodiálise de forma insignificante.

Compromisso hepático

Em relação a indivíduos com função hepática normal, as razões da média geométrica para a C_{max} e AUC_{∞} de canagliflozina foram de 107% e 110%, respetivamente, em indivíduos com classe Child-Pugh A (compromisso hepático ligeiro) e 96% e 111%, respetivamente, em indivíduos com classe Child-Pugh B (compromisso hepático moderado) após administração de uma única dose de 300 mg de canagliflozina.

Estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas.

Idosos (\geq 65 anos de idade)

A idade não teve qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética de canagliflozina, tendo por base uma análise farmacocinética da população (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

População pediátrica

Um estudo pediátrico de fase 1 examinou a farmacocinética e a farmacodinâmica da canagliflozina em crianças e adolescentes com idades \geq 10 a $<$ 18 anos, com diabetes mellitus tipo 2. As respostas farmacocinéticas e farmacodinâmicas observadas foram consistentes com as encontradas em indivíduos adultos.

Outras populações especiais

Farmacogenética

A UGT1A9 e UGT2B4 são ambas sujeitas a polimorfismo genético. Numa análise agrupada de dados clínicos, foram observados aumentos na AUC da canagliflozina de 26% em transportadores de UGT1A9*1/*3 e de 18% em transportadores de UGT2B4*2/*2, respetivamente. Não se espera que estes aumentos na exposição à canagliflozina sejam clinicamente relevantes. O efeito da homozigotia (UGT1A9*3/*3, frequência $<$ 0,1%) é provavelmente mais marcado, no entanto, não foi estudado.

O sexo, raça/etnia ou índice de massa corporal não tiveram qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética da canagliflozina, tendo por base uma análise farmacocinética da população.

Metformina

Absorção

Após uma dose oral de cloridrato de metformina em comprimidos, a C_{max} é atingida em aproximadamente 2,5 h (t_{max}). A biodisponibilidade absoluta de 500 mg ou 850 mg de cloridrato de metformina em comprimido é de aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%.

Após administração oral, a absorção da metformina é saturável e incompleta. Presume-se que a farmacocinética da absorção da metformina é não linear.

Com as doses e regimes posológicos recomendados de metformina, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas dentro de 24-48 h, sendo geralmente inferiores a 1 μ g/ml. Em estudos clínicos controlados verificou-se que as C_{max} não excederam 5 μ g/ml, mesmo nas doses máximas.

Os alimentos reduzem o grau de absorção da metformina atrasando-a ligeiramente. Após a administração de uma dose de 850 mg em comprimido, observou-se um pico da concentração plasmática 40% menor, uma redução de 25% da AUC e um prolongamento de 35 min do tempo até ao pico da concentração plasmática. Desconhece-se a relevância clínica desta diminuição.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável. A metformina distribui-se pelos eritrócitos. O pico sanguíneo é inferior ao pico plasmático, verificando-se aproximadamente ao mesmo tempo. Os

eritrócitos representam, muito provavelmente, um compartimento de distribuição secundário. O V_d situa-se entre 63-276 l.

Biotransformação

A metformina é excretada sob forma inalterada na urina. Não foram identificados quaisquer metabolitos no ser humano.

Eliminação

A depuração renal da metformina é > 400 ml/min, indicando que o cloridrato de metformina é eliminado por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a semivida de eliminação terminal aparente é de aproximadamente 6,5 h.

Nos casos em que a função renal se encontra diminuída, a redução da depuração renal é proporcional à da creatinina, pelo que a semivida de eliminação é prolongada, dando origem a um aumento dos níveis plasmáticos de metformina.

População pediátrica

Estudo de dose única: Após doses únicas de 500 mg de cloridrato de metformina, os doentes pediátricos apresentaram um perfil farmacocinético semelhante ao observado nos doentes saudáveis.

Estudo de dose múltipla: Os dados restringem-se a um único estudo. Após doses repetidas de 500 mg, duas vezes por dia, durante 7 dias em doentes pediátricos, o pico da C_{max} e a AUC_{0-t} reduziram em, aproximadamente, 33% e 40%, respetivamente, em comparação com doentes diabéticos que receberam doses repetidas de 500 mg, duas vezes por dia, durante 14 dias. Como a dose é titulada individualmente com base no controlo glicémico, estes dados apresentam uma relevância clínica limitada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Canagliflozina

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

A canagliflozina não demonstrou efeitos na fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos com exposições até 19 vezes a dose máxima recomendada em humanos (DMRH).

Num estudo de desenvolvimento embrio-fetal realizado em ratos foram observados atrasos na ossificação dos ossos metatársicos com exposições sistémicas 73 vezes e 19 vezes superiores às exposições das doses clínicas de 100 mg e 300 mg. Desconhece-se se os atrasos na ossificação podem ser atribuídos aos efeitos da canagliflozina na homeostase do cálcio observados em ratos adultos.

Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, a administração de canagliflozina em ratos fêmea desde o dia 6 de gestação até ao dia 20 de lactação resultou numa diminuição do peso corporal nas crias machos e fêmeas com doses tóxicas maternas > 30 mg/kg/dia (exposição $\geq 5,9$ vezes a exposição humana de canagliflozina na DMRH). A toxicidade materna foi limitada à diminuição do aumento do peso corporal.

Um estudo realizado em ratos jovens aos quais foi administrada canagliflozina desde o dia 1 até ao dia 90 pós-parto não revelou maior sensibilidade comparativamente aos efeitos observados em ratos adultos. Contudo, foi observada dilatação da pelve renal com um *No Observable Effect Level* (NOEL) em exposições 2,4 vezes e 0,6 vezes superiores às exposições das doses clínicas de 100 mg e 300 mg, respetivamente, e não foi completamente reversível no período de recuperação de aproximadamente 1 mês. Os resultados renais persistentes em ratos jovens podem ser provavelmente atribuídos à

reduzida capacidade do rim em desenvolvimento para controlar o aumento de volume de urina induzido pela canagliflozina, uma vez que a maturação funcional dos rins dos ratos continua até às 6 semanas de idade.

A canagliflozina não aumentou a incidência de tumores em ratinhos machos e fêmeas num estudo de 2 anos realizado com doses de 10, 30 e 100 mg/kg. A dose mais elevada de 100 mg/kg originou até 14 vezes a dose clínica de 300 mg, tendo por base a exposição da AUC. A canagliflozina aumentou a incidência de tumores nas células testiculares de Leydig em ratos machos com todas as doses testadas (10, 30 e 100 mg/kg); a dose mais baixa de 10 mg/kg é de aproximadamente 1,5 vezes a dose clínica de 300 mg, tendo por base a exposição da AUC. As doses mais elevadas de canagliflozina (100 mg/kg) em ratos machos e fêmeas aumentaram a incidência de feocromocitomas e tumores tubulares renais. Tendo por base a exposição da AUC, o NOEL de 30 mg/kg/dia para o feocromocitoma e para tumores tubulares renais é cerca de 4,5 vezes a exposição à dose clínica diária de 300 mg. Tendo como base os estudos pré-clínicos e clínicos mecanísticos, os tumores das células de Leydig, os tumores tubulares renais e os feocromocitomas são considerados específicos para os ratos. Os tumores tubulares renais e os feocromocitomas em ratos induzidos pela canagliflozina, parecem ser causados pela má absorção de hidratos de carbono como consequência da atividade inibidora da SGLT1 intestinal da canagliflozina no intestino dos ratos; estudos clínicos mecanísticos não demonstraram má absorção de hidratos de carbono nos seres humanos em doses de canagliflozina até 2 vezes a dose clínica máxima recomendada. Os tumores das células de Leydig estão associados a um aumento da hormona luteinizante (LH), o qual é um mecanismo conhecido para a formação de tumores de células de Leydig nos ratos. Num estudo clínico de 12 semanas, a LH não estimulada não aumentou em doentes do sexo masculino tratados com canagliflozina.

Metformina

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e fertilidade.

Avaliação do Risco Ambiental: não se antecipa um impacto ambiental devido à utilização clínica de qualquer uma das substâncias ativas que compõem Vokanamet, a canagliflozina e a metformina.

Canagliflozina/metformina

Num estudo sobre o desenvolvimento embrio-fetal realizado em ratos, a metformina isoladamente (300 mg/kg/dia) causou ossificação ausente/incompleta, enquanto que a canagliflozina isoladamente (60 mg/kg/dia) não teve efeitos. Quando a canagliflozina/metformina foi administrada a 60/300 mg/kg/dia (níveis de exposição 11 e 13 vezes a exposição clínica para a canagliflozina e metformina, respetivamente, com doses de 300/2.000 mg), os efeitos foram mais pronunciados em comparação com metformina isoladamente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Hipromelose
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

Revestimento por película

Vokanamet 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película:

Macrogol (3350)
Álcool polivinílico
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro negro (E172)

Vokanamet 50 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película:

Macrogol (3350)
Álcool polivinílico
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Vokanamet 150 mg/850 mg comprimidos revestidos por película:

Macrogol (3350)
Álcool polivinílico
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Vokanamet 150 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película:

Macrogol (3350)
Álcool polivinílico
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de HDPE com fecho resistente à abertura por crianças, com selagem por indução e exsiccante.
Os frascos contêm 20 ou 60 comprimidos revestidos por película.

Dimensões das embalagens:

1 x 20 comprimidos revestidos por película
1 x 60 comprimidos revestidos por película

Recipiente multidose contendo 180 (3 x 60) comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vokanamet 50 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/14/918/001 (20 comprimidos revestidos por película)
EU/1/14/918/002 (60 comprimidos revestidos por película)
EU/1/14/918/003 (180 comprimidos revestidos por película)

Vokanamet 50 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/14/918/004 (20 comprimidos revestidos por película)
EU/1/14/918/005 (60 comprimidos revestidos por película)
EU/1/14/918/006 (180 comprimidos revestidos por película)

Vokanamet 150 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/14/918/007 (20 comprimidos revestidos por película)
EU/1/14/918/008 (60 comprimidos revestidos por película)
EU/1/14/918/009 (180 comprimidos revestidos por película)

Vokanamet 150 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/14/918/010 (20 comprimidos revestidos por película)
EU/1/14/918/011 (60 comprimidos revestidos por película)
EU/1/14/918/012 (180 comprimidos revestidos por película)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de abril de 2014
Data da última renovação: 18 de dezembro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.