

INVOKANA[®]
(canagliflozina)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

comprimidos revestidos

100 mg e 300 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

INVOKANA®

comprimidos revestidos

canagliflozina

APRESENTAÇÕES

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

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

INVOKANA® 100 mg

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

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

INVOKANA® 300 mg

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

INVOKANA® é indicado para:

- Em combinação com dieta e exercício físico, baixar o nível de açúcar no sangue (glicose) em adultos com diabetes tipo 2;
- Reduzir o risco de eventos cardiovasculares importantes, como ataque cardíaco, derrame cerebral ou morte em adultos com diabetes tipo 2 que tenham doença cardíaca ou fatores de risco para doença cardíaca.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

INVOKANA® atua aumentando a quantidade de açúcar removida do organismo através da urina, levando à redução do açúcar no sangue.

A taxa de glicose no sangue diminui no primeiro dia de tratamento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento é contraindicado para pessoas com hipersensibilidade (alergia) ao princípio ativo ou aos excipientes da fórmula.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento não é indicado para o tratamento de diabetes tipo 1 (quando o organismo não produz insulina) ou de uma condição denominada cetoacidose diabética (uma complicação do diabetes com nível alto de açúcar no sangue, perda de peso rápida, náusea ou vômito). Ele não deve ser usado, também, por pessoas com doença grave dos rins ou que fazem diálise.

Informe ao médico se você:

- tem diabetes tipo 1 (uma doença em que o seu organismo não produz insulina).

INVOKANA® não deve ser usado para tratar esta condição;

- tem cetoacidose diabética (uma complicação da diabetes com açúcar elevado no sangue, rápida perda de peso, náusea ou vômito). **INVOKANA®** não deve ser usado para tratar esta condição;

- precisa fazer uma cirurgia maior;

- tem mais do que 75 anos de idade;

- tem úlceras no pé diabético, infecções ou feridas nos membros inferiores ou se já sofreu uma amputação dos membros inferiores;

- tem problemas nos rins;

- tem problemas graves do fígado;

- faz uso de qualquer medicamento anti-hiperglicemiante conhecido como sulfonilureia (por exemplo, glimepirida, glipizida, gliburida, entre outros) ou insulina. Seu médico poderá reduzir a dose de sulfonilureia ou insulina quando utilizado em conjunto com **INVOKANA®**, para evitar que o seu nível de açúcar no sangue se torne muito baixo (hipoglicemia);

- está tomando algum diurético (usado para remover líquidos do organismo);

- tem intolerância à lactose. Os comprimidos revestidos de **INVOKANA®** apresentam lactose em sua formulação. Você não deve utilizar este medicamento se apresentar problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de Lapp para lactase, ou se apresentar má absorção de glicose-galactose.

Cetoacidose diabética

Pacientes com história de cetoacidose diabética (acúmulo de substâncias no organismo que deixam o sangue ácido, por descontrole do diabetes, podendo causar sintomas tais como dificuldade em respirar, náuseas, vômitos, dor abdominal, sensação de confusão, hálito com cheiro frutado e fadiga ou sonolência incomum) foram excluídos dos ensaios clínicos. **INVOKANA®** deve ser usado com precaução em doentes com história de cetoacidose diabética.

Diabetes mellitus tipo 1

Existe um risco aumentado de cetoacidose diabética em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 que tomam **INVOKANA®**. Condições concomitantes (por exemplo, infecção, cessação da terapia com insulina) conhecidas por aumentar o risco de desenvolvimento de cetoacidose diabética foram identificadas na maioria dos pacientes.

Diabetes mellitus tipo 2

Foi relatada cetoacidose diabética (acúmulo de substâncias no organismo que deixam o sangue ácido, por descontrole do diabetes, podendo causar sintomas tais como dificuldade em respirar, náuseas, vômitos, dor abdominal, sensação de confusão, hálito com cheiro frutado e fadiga ou sonolência incomum, e chegar a quadros graves) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com o uso de **INVOKANA®**. No programa de desenvolvimento clínico, eventos adversos graves de cetoacidose diabética, cetoacidose, acidose metabólica e acidose, foram relatados nos pacientes tratados com **INVOKANA®**, todos os quais foram hospitalizados. Cetoacidose diabética também foi relatada durante a vigilância pós-comercialização e ocorreu mesmo em pacientes com valores de glicose no sangue inferior a 250 mg / dL.

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

Em pacientes com diabetes tipo 2 com cetoacidose diabética, o tratamento com **INVOKANA®** deve ser interrompido imediatamente. O médico pode considerar interromper temporariamente o tratamento com **INVOKANA®** em pacientes com diabetes tipo 2 que são hospitalizados para procedimentos cirúrgicos maiores ou doenças graves e agudas. O tratamento com **INVOKANA®** pode ser reiniciado quando a condição do paciente estiver estabilizada.

Amputação dos membros inferiores

Em estudos clínicos de longo prazo de **INVOKANA**[®] em pacientes com diabetes tipo 2 com doença cardiovascular estabelecida (DCV) ou com pelo menos dois fatores de risco para DCV, observou-se aumento de aproximadamente 2 vezes no risco de amputação de membros inferiores (principalmente do dedo do pé e porção média do pé) em pacientes tratados com **INVOKANA**[®]. Como um mecanismo subjacente não foi estabelecido, os fatores de risco para amputação, além dos fatores de risco gerais, para a amputação são desconhecidos.

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

Volume intravascular reduzido

Devido ao seu mecanismo de ação, **INVOKANA**[®] aumenta excreção pela urina da glicose e induz a diurese osmótica, que pode reduzir o volume intravascular. Pacientes mais susceptíveis a reações adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido (por exemplo, tontura postural – tontura que ocorre com a mudança da postura, hipotensão ortostática – queda da pressão sanguínea ao se levantar, ou hipotensão – pressão sanguínea baixa) incluem pacientes fazendo uso de diuréticos de alça, pacientes com insuficiência renal moderada, e pacientes ≥ 75 anos de idade.

Nos estudos clínicos de **INVOKANA**[®], essas reações foram mais comuns com a dose de 300 mg e ocorreram com maior frequência nos primeiros três meses. Em pacientes susceptíveis a maiores reduções no volume intravascular, conforme descrito anteriormente, diminuições maiores na eTFG ($> 30\%$) (medida relacionada ao funcionamento dos rins) foram observadas algumas vezes, que posteriormente melhoraram, e raramente foi necessária interrupção do tratamento com **INVOKANA**[®].

Hipoglicemia (baixo açúcar no sangue) na terapia combinada com outros agentes anti-hiperglicemiantes

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

Portanto, para diminuir o risco de hipoglicemia, a redução da dose de insulina ou do secretagogo de insulina deve ser considerada.

Fasciíte necrosante do períneo (gangrena de Fournier)

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

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

Infecções genitais micóticas

Consistente com o mecanismo de inibição de SGLT2 com excreção aumentada de glicose na urina, foram relatados em estudos clínicos candidíase vulvovaginal (infecção por fungo na vulva e vagina) em mulheres e balanite ou balanopostite (inflamação da glândula ou cabeça do pênis) em homens. Homens e mulheres com histórico de infecções micóticas genitais (infecções genitais causadas por fungo) eram mais susceptíveis a desenvolver uma infecção. Balanite ou balanopostite (inflamação da glândula ou cabeça do pênis) ocorreram principalmente em homens não circuncidados; foi relatada também ocorrências de fimose (dificuldade ou impossibilidade de expor a glândula ou cabeça do pênis porque o prepúcio, prega de pele que envolve a glândula, estreita a passagem). A maioria das infecções micóticas genitais foram tratadas com terapias antifúngicas tópicas durante o tratamento com **INVOKANA®**.

Intolerância à lactose

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

Exercício físico

Exercício físico de intensidade moderada e de longa duração é conhecido por aumentar o risco de hipoglicemia e de desidratação em pacientes com diabetes fazendo uso de medicações anti-hiperglicemiantes, especialmente em pacientes mais velhos. Em pacientes com eventos de hipoglicemia, o exercício físico foi eventualmente identificado como um fator de risco associado, mas

foi relatado com menor frequência em pacientes utilizando **INVOKANA®** (canagliflozina) quando comparado ao grupo controle.

Aumento de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C)

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

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

Gravidez

Não há estudos adequados e controlados em mulheres grávidas. Os estudos em animais não mostraram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos de toxicidade para a reprodução.

Se você estiver grávida, converse com seu médico sobre o uso de outros medicamentos para controlar o açúcar no sangue, especialmente durante o segundo e terceiro trimestre. **INVOKANA®** deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto.

Amamentação

Os estudos em animais mostraram que a canagliflozina, princípio ativo de **INVOKANA®**, é excretada no leite. Não se sabe se canagliflozina é excretada no leite humano.

Portanto, seu uso não é recomendado por mulheres que estão amamentando.

Se você estiver amamentando, converse com seu médico sobre a possibilidade de parar o tratamento com **INVOKANA®** ou interromper a amamentação.

Fertilidade

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

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

A canagliflozina não tem influência conhecida sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, pode haver risco de hipoglicemia (nível baixo de açúcar no sangue) quando **INVOKANA®** é usado como terapia combinada com insulina ou um secretagogo de insulina (medicamentos denominados sulfonilureias), e risco elevado de reações adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido, como vertigem postural (tontura rápida e momentânea).

Interações com outros medicamentos

Informe seu médico se você estiver tomando ou se seu médico prescreveu outro(s) medicamento(s).

Em particular, informe seu médico se estiver tomando qualquer um dos seguintes medicamentos:

- outros medicamentos que possam diminuir o açúcar no seu sangue;
- digoxina ou digitoxina (medicamentos usados para certos problemas do coração). Pode ser necessário monitorar os níveis de digoxina ou digitoxina no seu sangue durante o tratamento com **INVOKANA**[®];
- rifampicina (um antibiótico usado para tratar tuberculose);
- carbamazepina, fenitoína ou fenobarbital (usados para controlar convulsões);
- efavirenz ou ritonavir (usados para o tratamento da infecção pelo HIV);
- erva de São João (um medicamento fitoterápico para tratar depressão).

O uso de **INVOKANA**[®] em combinação com outros medicamentos para diabetes chamados sulfonilureias ou insulina pode aumentar o risco de apresentar baixo açúcar no sangue (hipoglicemia). Sinais incluem visão turva, formigamento dos lábios, tremor, sudorese, aparência pálida, mudança no humor, ou sentir-se ansioso ou confuso. Avise seu médico o mais rápido possível se você apresentar qualquer um dos sinais de baixo açúcar no sangue.

Se você não estiver seguro se alguma das situações anteriores se aplica a você, converse com seu médico antes de usar **INVOKANA**[®].

Avaliações laboratoriais de urina

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

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

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

Aspecto físico

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Adultos com 18 anos de idade ou mais

A dose recomendada de **INVOKANA**[®] é de um comprimido de 100 mg ou um comprimido de 300 mg uma vez ao dia. A dose de 300 mg pode ser considerada para pacientes com uma eTFG ≥ 60 mL/min/1,73m² (CrCl ≥ 60 mL/min), que necessitam de maior controle glicêmico e que apresentam baixo risco de reações adversas associadas ao volume intravascular reduzido com o tratamento com **INVOKANA**[®].

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

Modo de usar

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

Populações especiais

Uso em crianças (< 18 anos de idade)

A segurança e a eficácia de **INVOKANA**[®] não foram estabelecidas em crianças.

Uso em idosos

Em pacientes com idade de 75 anos ou mais, a dose inicial de **INVOKANA**[®] é de 100 mg uma vez ao dia. Deve-se levar em consideração a função renal e o risco de depleção de volume.

Uso em pacientes com insuficiência dos rins

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

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

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você esquecer de tomar uma dose de **INVOKANA®**, você deve tomá-la assim que lembrar. No entanto, se você lembrar próximo à dose seguinte, não tome a dose esquecida.

Não tome duas doses do medicamento no mesmo dia para compensar a dose esquecida.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todos os medicamentos, **INVOKANA®** pode causar reações adversas, embora não em todas as pessoas.

Se você tiver qualquer reação adversa, converse com o médico. Essa reação pode incluir efeito não descrito nesta bula.

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

A Tabela 1 apresenta uma lista das reações adversas relatadas em $\geq 2\%$ dos pacientes tratados com **INVOKANA®** nos quatro estudos clínicos controlados com placebo, de 26 semanas, agrupados (N=2313).

Tabela 1. Reações adversas de quatro estudos clínicos de 26 semanas, controlados por placebo, agrupados relatadas em $\geq 2\%$ dos pacientes tratados com INVOKANA®

	INVOKANA®	INVOKANA®	Placebo
Classe de Sistema Orgânico	100 mg	300 mg	N=646
Reação Adversa	N=833	N=834	%
	%	%	

Distúrbios Gastrointestinais			
Constipação (intestino preso)	15 (1,8)	19 (2,3)	6 (0,9)
Náusea (vontade de vomitar)	18 (2,2)	19 (2,3)	10 (1,5)
Sede	23 (2,8)	19 (2,3)	1 (0,2)
Distúrbios Renais e Urinários			
Poliúria ou polaciúria (alterações da micção que incluem aumento da frequência urinária, maior quantidade de urina, urgência para urinar, necessidade de urinar várias vezes à noite [noctúria])	44 (5,3)	38 (4,6)	5 (0,8)
Infecção do trato urinário (inclui cistite [infecção na bexiga], infecção nos rins e urosepse [infecção no sangue a partir de infecção urinária])	49 (5,9)	36 (4,3)	26 (4,0)
Distúrbios do Sistema Reprodutivo e de Mamas			
Balanite (inflamação na cabeça do pênis [glande]) ou balanopostite (inflamação na glândula e na pele que envolve a glândula [prepúcio])	17 (4,2)	15 (3,7)	2 (0,6)
Candidíase vulvovaginal (infecção vaginal causada por fungo Candida, que provoca corrimento vaginal branco, odor e prurido vaginal)	44 (10,4)	49 (11,4)	10 (3,2)

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

Descrição das reações adversas selecionadas

Cetoacidose diabética

Cetoacidose diabética (complicação do diabetes, na qual o paciente apresenta nível de açúcar muito elevado no sangue, náusea, vômito, confusão mental, hálito com cheiro de cetona, fraqueza, sonolência, confusão mental) foi identificada como uma reação adversa rara durante a vigilância pós-comercialização.

Amputação de membros inferiores

Em pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida ou pelo menos dois fatores de risco para doença cardiovascular, **INVOKANA**® associou-se a risco aproximadamente 2 vezes maior de amputação de membros inferiores. O risco de amputação foi maior em pacientes com histórico de amputação prévia, doença vascular periférica e neuropatia e não foi dependente da dose. Em outros estudos em população diabética geral não houve diferença no risco de amputação de membro inferior em relação ao grupo controle. Locais mais frequentes de amputação foram dedo do pé e antepé em ambos os grupos de tratamento. Infecções dos membros inferiores, úlceras no pé diabético, doença arterial periférica e gangrena foram os eventos clínicos mais comuns associados à necessidade de amputação.

Volume intravascular reduzido

Na análise agrupada dos quatro estudos de 26 semanas, controlados por placebo, a incidência de todas as reações adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido (por exemplo, tontura postural [tontura que ocorre ao se levantar], hipotensão ortostática [queda da pressão sanguínea ao se levantar], ou hipotensão [pressão sanguínea baixa], desidratação e síncope [desmaio]) foi 1,2% para **INVOKANA**® 100 mg, 1,3% para **INVOKANA**® 300 mg e 1,1% para o placebo. A incidência com o tratamento com **INVOKANA**® nos dois estudos controlados por ativo foi semelhante aos comparadores.

Hipoglicemia (baixo açúcar no sangue) na terapia combinada com insulina ou medicamentos que promovam o aumento da secreção de insulina

A frequência de hipoglicemia foi baixa entre os grupos de tratamento quando usado em monoterapia ou como um complemento aos agentes anti-hiperglicêmicos não associados à hipoglicemia. Quando **INVOKANA**® foi usado como terapia combinada com insulina ou sulfonilureia, hipoglicemias foram relatadas mais frequentemente, o que é consistente com o aumento esperado da hipoglicemia quando um agente não associado com hipoglicemia é adicionado à insulina ou a um medicamento que promova o aumento da secreção de insulina (como sulfonilureia).

Fasciíte necrosante do períneo (gangrena de Fournier)

A gangrena de Fournier foi identificada como uma reação adversa da classe dos SGLT2i com base em relatos espontâneos de eventos adversos. Esses eventos não haviam sido identificados anteriormente como reações adversas porque houve muito poucos pacientes no programa de desenvolvimento clínico de Fase 3 e Fase 4 da canagliflozina com gangrena de Fournier como evento adverso. Todos os 4 eventos adversos de gangrena de Fournier no programa de desenvolvimento clínico de fase 3 e fase 4 da canagliflozina foram graves.

Infecções micóticas genitais

Candidíase vulvovaginal (incluindo vulvovaginite e infecções micóticas vulvovaginais - infecção vaginal causada por fungo Candida, que provoca corrimento vaginal branco, odor e prurido vaginal) foi relatada em 10,4% e 11,4% das mulheres tratadas com 100 mg de **INVOKANA**[®] e com 300 mg de **INVOKANA**[®], respectivamente, comparado com 3,2% das mulheres no grupo placebo.

A maioria dos relatos de candidíase vulvovaginal ocorreu durante os primeiros quatro meses de tratamento com canagliflozina. Entre os homens foram relatados casos de balanite (inflamação na cabeça do pênis [glande]) ou balanopostite (inflamação na glândula e na pele que envolve a glândula [prepúcio]) por Cândida.

Infecções do trato urinário

Infecções do trato urinário foram mais frequentemente relatadas para **INVOKANA**[®] 100 mg e 300 mg. A maioria das infecções foram de intensidade leve a moderada sem aumento na ocorrência de reações adversas graves. Os indivíduos respondiam ao tratamento padrão enquanto continuavam o tratamento com canagliflozina. A incidência de infecções recorrentes não foi aumentada com canagliflozina.

Fratura óssea

Em estudo, pacientes que receberam **INVOKANA**[®] 100mg ou 300mg, com doença cardiovascular conhecida ou de alto risco, apresentaram incidência de fratura óssea maior do que os pacientes que receberam placebo, o que ocorreu inicialmente dentro das primeiras 26 semanas de tratamento. Em outros estudos, que envolveram a população em geral, não foi observada diferença no risco de fratura óssea nos grupos de pacientes que receberam **INVOKANA**[®] em comparação aos que não receberam. Após 104 semanas de tratamento, a canagliflozina não afetou de maneira adversa a densidade mineral óssea (medida da massa).

Exames de laboratório

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

Aumentos do potássio sérico

Episódios de potássio sérico elevado (> 5,4 mEq/L e 15% acima da linha de base) foram observados em 4,4% dos pacientes tratados com **INVOKANA**[®] 100 mg, 7,0% dos pacientes tratados com **INVOKANA**[®] 300 mg e 4,8% dos pacientes tratados com placebo. Em geral, as elevações foram médias (< 6,5 mEq/L), transitórias, e não necessitaram de tratamento específico.

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

As alterações percentuais médias da creatinina, a partir da linha de base, com reduções proporcionais na eTFG, foram de 2,8% e 4,0% para 100 mg e 300 mg de **INVOKANA**[®], respectivamente, comparado a 1,5% para o placebo. As alterações percentuais médias do nitrogênio ureico no sangue, a partir da linha de base, foram de 17,1% e 18,0% para 100 mg e 300 mg de **INVOKANA**[®], respectivamente, comparado a 2,7% para o placebo.

Alterações de lipídios

As alterações percentuais médias a partir da linha de base relativa ao placebo para o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) foram 4,4 mg/dL (4,5%) e 8,2 mg/dL (8,0%) com **INVOKANA**[®] 100 mg e **INVOKANA**[®] 300 mg, respectivamente. Foram observados aumentos menores no colesterol total de 2,5% e 4,3% relativos ao placebo para **INVOKANA**[®] 100 mg e **INVOKANA**[®] 300 mg, respectivamente. Aumentos no colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) foram de 5,4% e 6,3% relativos ao placebo para **INVOKANA**[®] 100 mg e **INVOKANA**[®] 300 mg, respectivamente. Aumentos no colesterol não HDL em relação ao placebo foram de 1,5% e 3,6% com **INVOKANA**[®] 100 mg e **INVOKANA**[®] 300 mg, respectivamente.

Aumentos da hemoglobina

As alterações médias (alterações percentuais) a partir da linha de base nas concentrações de hemoglobina (proteína presente nos glóbulos vermelhos do sangue) foram 4,7 g/L (3,5%) com **INVOKANA**[®] 100 mg, 5,1 g/L (3,8%) com **INVOKANA**[®] 300 mg, e -1,8 g/L (-1,1%) com placebo. Aumentos pequenos proporcionados na variação percentual média da linha de base foram observados nos eritrócitos e hematócrito. No final do tratamento, 4,0%, 2,7% e 0,8% dos pacientes tratados com **INVOKANA**[®] 100 mg, **INVOKANA**[®] 300 mg, e placebo, respectivamente, apresentaram níveis de hemoglobina acima do limite superior do normal.

Aumentos no fosfato sérico

Foram observados aumentos relacionados à dose nos níveis de fosfato sérico com **INVOKANA**[®].

Diminuições do urato sérico

Diminuição moderada na variação percentual média do urato sérico da linha de base foram observadas nos grupos **INVOKANA**[®] 100 mg e 300 mg (-10,1% e -10,6%, respectivamente) comparado com placebo, onde foi observado um ligeiro aumento da linha de base (1,9%).

Reações adversas em populações específicas

Pacientes idosos

O perfil de segurança em pacientes idosos foi geralmente consistente com aquele para pacientes mais jovens. Pacientes ≥ 75 anos de idade apresentaram maior incidência de reações adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido.

Pacientes com diminuição da função dos rins

Em pacientes com comprometimento moderado da função dos rins, as incidências de reações adversas relacionadas ao volume intravascular reduzido foram de 4,61, e 4,37 com **INVOKANA**® 100 mg e 300 mg, respectivamente, e de 3,00 com placebo. A creatinina no sangue aumentou em 5,92 e 6,98 $\mu\text{mol/L}$ em pacientes com **INVOKANA**® 100 mg e 300 mg, respectivamente, e 7,03 $\mu\text{mol/L}$ com placebo. Ureia aumentou em 0,92 e 0,77 mmol/L em pacientes com **INVOKANA**® 100 mg e 300 mg, respectivamente, e 0,57 mmol/L com placebo.

Aumento de potássio no sangue ocorreu em 4,11, 4,33, 3,80 eventos por 100 pacientes-ano de exposição para pacientes com **INVOKANA**® 100 mg, **INVOKANA**® 300 mg e placebo, respectivamente. Elevações mais severas foram raramente observadas em pacientes com insuficiência renal moderada que já apresentavam potássio elevado e/ou faziam uso de múltiplos medicamentos que reduzem a excreção de potássio (ex: diuréticos poupadores de potássio e inibidores da enzima conversora de angiotensina).

Aumento de fosfato no sangue ocorreu em 0,00, 0,02, 0,00 mmol/L em pacientes com **INVOKANA**® 100 mg, **INVOKANA**® 300 mg e placebo, respectivamente.

Tanto para o potássio como para o fosfato, em geral, as elevações foram transitórias e não necessitaram de tratamento específico.

Dados de Pós-comercialização

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

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

Tabela 2: Reações Adversas identificadas durante o período de pós-comercialização com

INVOKANA®

Classe de Sistema Orgânico Reação Adversa	Frequência e Categoria Estimada a partir de Relatos espontâneos*	Frequência e Categoria Estimada a partir de Estudos clínicos†
Alterações metabólicas e nutricionais		
Cetoacidose diabética (complicação do diabetes com acúmulo de substâncias no sangue que provocam náuseas, vômitos, confusão mental, hálito com cheiro de cetona, fadiga, sonolência)	Muito raro	Raro [†]
Alterações do sistema imune		
Reações anafiláticas (reações alérgicas agudas)	Muito raro	Raro [§]
Alterações da pele e do tecido subcutâneo		
Angioedema (inchaço na pele)	Muito raro	Raro [§]
Alterações renais e urinárias		
Pielonefrite (infecção nos rins)	Muito raro	Incomum [‡]
Insuficiência renal (diminuição do funcionamento dos rins) (principalmente relacionada à diminuição de volume no interior dos vasos)	Muito raro	Incomum [†]
Uroseps (infecção no sangue que se propaga a partir do trato urinário em todo o corpo)	Muito raro	Raro [§]
Infecções e Infestações		
Fascíte necrosante do períneo (gangrena de Fournier) - infecção bacteriana séria e de potencial risco à vida que ocorre na pele ao redor do ânus e genitais. Os sinais e sintomas dessa infecção são dor ou sensibilidade, vermelhidão ou inchaço na região genital ou perineal, além de febre, sensação de fraqueza, cansaço ou	Muito Raro	Raro [§]

desconforto. Procure atendimento médico imediatamente se desenvolver esses sinais e sintomas.		
---	--	--

*Relatos espontâneos de pós-comercialização com base na exposição estimada de pessoas em anos de tratamento

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

‡ Outros estudos clínicos além de CANVAS.

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

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Se alguém tomar uma dose maior que a recomendada de **INVOKANA®** procure o médico imediatamente. As medidas de suporte usuais, como remoção do material não absorvido do trato gastrointestinal, acompanhamento clínico e tratamento de suporte de acordo com o estado do paciente, devem ser empregadas. A remoção da canagliflozina foi insignificante durante sessão de 4 horas de hemodiálise. Não é esperado que a canagliflozina seja dialisável por diálise peritoneal.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.3408

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

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA. – Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041 – São Paulo – SP – CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen Ortho LLC – Gurabo, Porto Rico

Embalado por:

Janssen Cilag Spa. – Latina, Itália

Importado por:

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

OU

Fabricado por:

Janssen Ortho LLC – Gurabo, Porto Rico

Embalado (emb. primária) por:

Janssen Cilag Spa. – Latina, Itália

Importado e embalado (emb. secundária) por:

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

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

Licenciado da Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 17/12/2019.



CCDS 1911

VP TV 2.0

Dados da submissão eletrônica									
Dados da submissão eletrônica			Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/02/2015	0136651/15-3	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/09/2014	0776588/14-6	Inclusão de local de embalagem secundária	18/09/2014	Inclusão Inicial de texto de bula	VP02/VPS 02	100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30 300 MG COM VER OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 300 MG COM VER OR CT BL AS PLAS TRANS X 30
02/09/2015	0783926/15-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2015	0783926/15-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2015	VP: 8 VPS: 3, 5 e 9	VP03/VPS 03	100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30 300 MG COM VER OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 300 MG COM VER OR CT BL AS PLAS TRANS X 30
04/11/2016	2453704/16-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/11/2016	2453704/16-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/11/2016	VP: 8 VPS: 5	VP04/VPS 04	100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30 300 MG COM VER OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 300 MG COM VER OR CT BL AS PLAS TRANS X 30
20/01/2017	0103928/17-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/01/2017	0103928/17-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/01/2017	VP: 8 VPS: 2 e 9	VP05/VPS 05	100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30 300 MG COM VER OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 300 MG COM VER OR CT BL AS PLAS TRANS X 30
06/04/2017	0554010/17-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/04/2017	0554010/17-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/04/2017	Composição e Dizeres Legais	VP06/VPS 06	100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30 300 MG COM VER OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 300 MG COM VER OR CT BL AS PLAS TRANS X 30
11/09/2017	1937280/17-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/09/2017	1937280/17-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/09/2017	VP: 4 e 8 VPS: 5 e 9	VP07/VPS 07	100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30 300 MG COM VER OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 300 MG COM VER OR CT BL AS PLAS TRANS X 30
17/12/2018	1183372/18-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/12/2018	1183372/18-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/12/2018	VP: 8 VPS: 2, 5 e 9	VP08/VPS 08	100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30 300 MG COM VER OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 300 MG COM VER OR CT BL AS PLAS TRANS X 30
27/12/2018	1212754/18-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/04/2018	0285112/18-1	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	24/12/2018	VP: 1 e 4 VPS: 1, 2, 3, 5 e 9	VP09/VPS 09	100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30 300 MG COM VER OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 300 MG COM VER OR CT BL AS PLAS TRANS X 30
17/12/2019	N/A	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/12/2019	N/A	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/12/2019	VP: Identificação do Medicamento, 4, 8 e Dizeres Legais VPS: Identificação do Medicamento, 5, 9 e Dizeres Legais	VPTV2.0/ VPSTV2.0	100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 100 MG COM REV OR CT BL AS PLAS TRANS X 30 300 MG COM VER OR CT BL AS PLAS TRANS X 10 300 MG COM VER OR CT BL AS PLAS TRANS X 30