

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Invokana 100 mg compresse rivestite con film
Invokana 300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Invokana 100 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 100 mg di canagliflozin.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa contiene 39,2 mg di lattosio.
Ogni compressa contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) ed è essenzialmente priva di sodio.

Invokana 300 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 300 mg di canagliflozin.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa contiene 117,78 mg di lattosio.
Ogni compressa contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) ed è essenzialmente priva di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Invokana 100 mg compresse rivestite con film
Compressa gialla, a forma di capsula, lunga circa 11 mm, a rilascio immediato e rivestita con film, contrassegnata con "CFZ" su un lato e "100" sull'altro lato.

Invokana 300 mg compresse rivestite con film
Compressa bianca, a forma di capsula, lunga circa 17 mm, a rilascio immediato e rivestita con film, contrassegnata con "CFZ" su un lato e "300" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Invokana è indicato per il trattamento di pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 non sufficientemente controllato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico:

- come monoterapia quando la metformina è considerata inappropriata a causa di intolleranza o controindicazioni
- in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete.

Per i risultati degli studi relativi all'associazione di terapie, agli effetti sul controllo glicemico e sugli eventi cardiovascolari e alle popolazioni studiate, vedere i paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale raccomandata di canagliflozin è 100 mg una volta al giorno per via orale. Nei pazienti che tollerano canagliflozin 100 mg una volta al giorno che hanno una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) ≥ 60 mL/min/1,73 m² o una clearance della creatinina (CrCl, creatinine clearance) ≥ 60 mL/min e che necessitano di un controllo glicemico più stretto, la dose può essere aumentata a 300 mg per via orale una volta al giorno (vedere di seguito e al paragrafo 4.4).

Deve essere prestata attenzione quando si aumenta la dose nei pazienti di età ≥ 75 anni, nei pazienti con nota patologia cardiovascolare o negli altri pazienti per i quali la diuresi iniziale indotta da canagliflozin rappresenta un rischio (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con evidenza di deplezione di volume intravascolare si raccomanda di correggere questa condizione prima di iniziare canagliflozin (vedere paragrafo 4.4).

Quando canagliflozin è impiegato come terapia aggiuntiva ad insulina o ad un secretagogo dell'insulina (ad es. sulfonilurea), si può considerare una dose inferiore di insulina o del secretagogo per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Si deve tenere conto della funzionalità renale e del rischio di deplezione di volume (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Per i pazienti con eGFR da 60 mL/min/1,73 m² a < 90 mL/min/1,73 m² o CrCl da 60 mL/min a < 90 mL/min, non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Canagliflozin non deve essere iniziato nei pazienti con un eGFR < 60 mL/min/1,73 m² o CrCl < 60 mL/min. Nei pazienti che tollerano canagliflozin per i quali l'eGFR scende costantemente sotto i 60 mL/min/1,73 m² o CrCl 60 mL/min, la dose di canagliflozin deve essere aggiustata o mantenuta a 100 mg una volta al giorno. Canagliflozin deve essere interrotto quando l'eGFR è costantemente inferiore a 45 mL/min/1,73 m² o CrCl < 45 mL/min (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Inoltre canagliflozin non deve essere usato nei pazienti con nefropatia allo stadio terminale (ESRD) o in pazienti in dialisi poiché non si ritiene essere efficace in queste popolazioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Per i pazienti con compromissione lieve o moderata della funzionalità epatica non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Canagliflozin non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica grave e non è raccomandato per l'impiego in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di canagliflozin nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Invokana deve essere assunto per via orale una volta al giorno, preferibilmente prima del primo pasto della giornata. Le compresse devono essere deglutite intere.

Se viene dimenticata una dose, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda. Non si deve però assumere una dose doppia nello stesso giorno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Compromissione renale

L'efficacia di canagliflozin dipende dalla funzione renale e l'efficacia risulta ridotta nei pazienti con insufficienza renale moderata e praticamente assente nei pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con eGFR < 60 mL/min/1,73 m² o CrCl < 60 mL/min è stata riportata una incidenza più elevata di reazioni avverse associate a deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione), in particolare con la dose da 300 mg. Inoltre, in questi pazienti sono stati riportati un numero maggiore di eventi di elevati livelli di potassio e aumenti maggiori di creatinina sierica e azoto ureico (BUN, Blood Urea Nitrogen) (vedere paragrafo 4.8).

Pertanto, la dose di canagliflozin deve essere limitata a 100 mg una volta al giorno nei pazienti con eGFR < 60 mL/min/1,73 m² o CrCl < 60 mL/min e canagliflozin non deve essere usato nei pazienti con un eGFR < 45 mL/min/1,73 m² o CrCl < 45 mL/min (vedere paragrafo 4.2).

Canagliflozin non è stato studiato nell'insufficienza renale grave (eGFR < 30 mL/min/1,73 m² o CrCl < 30 mL/min) o nella nefropatia allo stadio terminale (ESRD, End Stage Renal Disease).

Il monitoraggio della funzione renale è raccomandato come segue:

- Prima di iniziare canagliflozin, ed in seguito almeno annualmente (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2)
- Prima di iniziare la somministrazione concomitante di farmaci che possono ridurre la funzione renale, e in seguito periodicamente
- Per una funzione renale prossima all'insufficienza renale moderata, almeno da 2 a 4 volte l'anno. Se la funzione renale scende costantemente sotto eGFR 45 mL/min/1,73 m² o CrCl < 45 mL/min, il trattamento con canagliflozin deve essere interrotto.

Uso nei pazienti a rischio di reazioni avverse correlate a deplezione di volume

A causa del suo meccanismo d'azione, canagliflozin, aumentando l'escrezione urinaria di glucosio (UGE) induce una diuresi osmotica che può ridurre il volume intravascolare e diminuire la pressione arteriosa (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici controllati di canagliflozin, sono stati osservati aumenti delle reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica o ipotensione) più comunemente con la dose di 300 mg e si sono verificati più frequentemente nei primi tre mesi (vedere paragrafo 4.8).

Deve essere usata cautela nei pazienti per i quali un calo della pressione sanguigna indotto da canagliflozin può rappresentare un rischio, come pazienti con malattie cardiovascolari note, pazienti con eGFR < 60 mL/min/1,73 m², pazienti in terapia anti-ipertensiva con una storia di ipotensione, pazienti in terapia con diuretici o pazienti anziani (≥ 65 anni di età) (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

A causa della deplezione di volume, generalmente si osservano piccole diminuzioni medie dell'eGFR entro le prime 6 settimane dall'inizio del trattamento con canagliflozin. Nei pazienti sensibili a maggiori riduzioni del volume intravascolare, come descritto sopra, a volte si osservano diminuzioni di eGFR maggiori (> 30%), che successivamente migliorano, ed è raro che richiedano interruzione del trattamento con canagliflozin (vedere paragrafo 4.8).

Si deve consigliare ai pazienti di riferire i sintomi della deplezione di volume. L'uso di canagliflozin non è raccomandato nei pazienti che ricevono diuretici dell'ansa (vedere paragrafo 4.5) o con deplezione di volume, ad esempio, per una malattia acuta (come patologie gastrointestinali).

Per i pazienti che ricevono canagliflozin, in caso di condizioni intercorrenti che possono portare a deplezione di volume (come le malattie gastrointestinali), è raccomandato un attento monitoraggio dello stato del volume (ad es. esame fisico, misurazioni della pressione arteriosa, test di laboratorio compresi i test di funzionalità renale), e degli elettroliti nel siero. L'interruzione temporanea del trattamento con canagliflozin può essere considerata per i pazienti che sviluppano deplezione di volume mentre sono in terapia con canagliflozin, fino a quando la condizione risulti corretta. In caso di interruzione, si deve considerare un monitoraggio più frequente della glicemia.

Chetoacidosi diabetica

Sono stati riportati rari casi di chetoacidosi diabetica (DKA), compresi casi potenzialmente pericolosi per la vita e fatali, in pazienti trattati con inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2, Sodium-glucose co-transporter 2), tra cui canagliflozin. In diversi casi, la condizione clinica si è presentata in maniera atipica, con valori di glucosio nel sangue solo moderatamente aumentati, inferiori a 14 mmol / l (250 mg / dL). Non è noto se la DKA ha più probabilità di verificarsi con dosi più elevate di canagliflozin.

Il rischio di DKA deve essere preso in considerazione in caso di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolori addominali, sete eccessiva, difficoltà di respirazione, confusione, stanchezza insolita o sonnolenza. I pazienti devono essere immediatamente valutati per chetoacidosi se si verificano questi sintomi, indipendentemente dal livello di glucosio nel sangue.

Nei pazienti in cui la DKA si sospetta o viene diagnosticata, il trattamento con canagliflozin deve essere interrotto immediatamente.

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che sono ricoverati in ospedale per interventi di chirurgia maggiore o per gravi malattie acute. In entrambi i casi, il trattamento con canagliflozin può essere ripreso una volta che le condizioni del paziente si sono nuovamente stabilizzate.

Prima di iniziare il trattamento con canagliflozin devono essere considerati quei fattori nella storia del paziente che possono predisporre a chetoacidosi.

I pazienti che possono essere ad alto rischio di chetoacidosi sono pazienti con una bassa funzionalità della riserva delle cellule beta (ad esempio diabetici di tipo 2 con basso C-peptide o diabete autoimmune latente negli adulti (LADA, Latent Autoimmune Diabetes in Adults), o pazienti con una storia di pancreatite), pazienti con condizioni che portano a una limitata assunzione di cibo o a grave disidratazione, pazienti per i quali le dosi di insulina sono ridotte e pazienti con incremento del fabbisogno insulinico a causa di malattia acuta, intervento chirurgico o abuso di alcool. Gli inibitori SGLT2 devono essere usati con cautela in questi pazienti.

Non è raccomandato iniziare nuovamente il trattamento con gli inibitori SGLT2 in pazienti con precedente diagnosi di chetoacidosi diabetica mentre erano in trattamento con inibitori SGLT2, a meno che un altro chiaro fattore scatenante sia stato identificato e risolto.

La sicurezza e l'efficacia di canagliflozin nei pazienti con diabete di tipo 1 non sono state accertate e canagliflozin non deve essere utilizzato per il trattamento di pazienti affetti da diabete di tipo 1. Dati limitati provenienti da studi clinici suggeriscono che la DKA si verifica con frequenza "comune" quando i pazienti con diabete di tipo 1 vengono trattati con inibitori SGLT2.

Amputazioni a carico degli arti inferiori

In studi clinici a lungo termine su canagliflozin in pazienti affetti da diabete di tipo 2 con malattia cardiovascolare (CVD) accertata o con almeno 2 fattori di rischio di CVD, è stato osservato un rischio di amputazione approssimativamente due volte superiore a carico degli arti inferiori (principalmente

delle dita dei piedi e del metatarso) nei pazienti trattati con canagliflozin (vedere paragrafo 4.8). Poiché non è stato stabilito un meccanismo alla base di tali eventi, i fattori di rischio per l'amputazione, oltre ai fattori di rischio generali, sono sconosciuti.

Prima di iniziare Invokana, tenere in considerazione i fattori nell'anamnesi del paziente che possono aumentare il rischio di amputazione. Come misure precauzionali, occorre considerare un attento monitoraggio dei pazienti con un rischio più elevato di casi di amputazione e la raccomandazione ai pazienti circa l'importanza preventiva della cura routinaria del piede e del mantenimento di un'adeguata idratazione. Deve essere presa in considerazione anche l'interruzione del trattamento con Invokana nei soggetti che sviluppano a livello degli arti inferiori eventi significativi che possano precedere l'amputazione come ulcere cutanee, infezioni, osteomielite o cancrena.

Ematocrito elevato

Aumento dell'ematocrito è stato osservato con il trattamento con canagliflozin (vedere paragrafo 4.8); pertanto, si raccomanda un attento monitoraggio nei pazienti con livelli già elevati di ematocrito.

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

I pazienti anziani possono presentare un rischio maggiore di deplezione di volume, hanno maggiore probabilità di essere in trattamento con diuretici e di avere una funzione renale compromessa. Nei pazienti di età ≥ 75 anni è stata riportata un'incidenza più elevata di reazioni avverse associate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione). Inoltre, in questi pazienti sono state riportate diminuzioni di eGFR maggiori (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Infezioni micotiche genitali

Coerentemente al meccanismo di inibizione del SGLT2 con aumentata escrezione urinaria di glucosio (UGE, Urinary Glucose Excretion), negli studi clinici con canagliflozin sono stati riportati casi di candidosi vulvovaginale nelle donne e balaniti o balanopostiti negli uomini (vedere paragrafo 4.8). I pazienti di entrambi i sessi con una storia di infezioni micotiche genitali avevano maggiore probabilità di sviluppare un'infezione. Balaniti e balanopostiti si sono verificate soprattutto in pazienti non circoncisi, che in alcuni casi sono esitate in fimosi e/o circoncisione. La maggior parte delle infezioni micotiche genitali sono guarite con trattamenti antifungini topici, prescritti dal medico o di automedicazione, continuando la terapia con Invokana.

Insufficienza cardiaca

L'esperienza in soggetti con insufficienza cardiaca di classe III New York Heart Association (NYHA) è limitata, e non c'è esperienza di studi clinici con canagliflozin nella classe IV NYHA.

Parametri urinari di laboratorio

Dato il meccanismo d'azione, i pazienti che assumono canagliflozin risulteranno positivi al test per il glucosio nell'urina.

Intolleranza al lattosio

Le compresse contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Diuretici

L'effetto di canagliflozin può sommarsi all'effetto dei diuretici e aumentare il rischio di disidratazione e ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

Insulina e secretagoghi dell'insulina

L'insulina ed i secretagoghi dell'insulina, come le sulfoniluree, possono causare ipoglicemia. Pertanto può essere necessario somministrare una dose inferiore di insulina o di secretagogo per ridurre il rischio di ipoglicemia quando si usano in associazione a canagliflozin (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su canagliflozin

Canagliflozin viene metabolizzato principalmente attraverso la coniugazione con glucuronide mediata dalla uridina 5'-difosfo (UDP) glucuroniltransferasi (UGT) 1A9 e 2B4. Canagliflozin è trasportato dalla glicoproteina-P (P-gp) e dalla proteina della resistenza del cancro al seno (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein).

Gli induttori enzimatici (come l'erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*], rifampicina, barbiturici, fenitoina, carbamazepina, ritonavir, efavirenz) possono determinare una riduzione dell'esposizione a canagliflozin. In seguito alla somministrazione concomitante di canagliflozin e rifampicina (un induttore di vari trasportatori attivi ed enzimi che metabolizzano i medicinali), sono state osservate riduzioni del 51% e 28% rispettivamente dell'esposizione sistemica (AUC) e della concentrazione di picco (C_{max}) di canagliflozin. Questa riduzione di esposizione a canagliflozin può diminuirne l'efficacia.

Se un induttore combinato di questi enzimi UGT e proteine di trasporto deve essere somministrato insieme a canagliflozin, è appropriato monitorare il controllo glicemico per valutare la risposta a canagliflozin. Se un induttore di questi enzimi UGT deve essere co-somministrato a canagliflozin, deve essere considerato un aumento della dose a 300 mg una volta al giorno se i pazienti tollerano al momento canagliflozin 100 mg una volta al giorno, hanno un eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m² o CrCl ≥ 60 mL/min e richiedono un controllo glicemico addizionale. Nei pazienti con un eGFR 45 mL/min/1,73 m² a < 60 mL/min/1,73 m² o CrCl 45 mL/min to < 60 mL/min che assumono canagliflozin 100 mg e una terapia concomitante con un induttore dell'enzima UGT e che richiedono un controllo glicemico addizionale, devono essere prese in considerazione altre terapie ipoglicemizzanti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Colestiramina può potenzialmente ridurre l'esposizione a canagliflozin. Il dosaggio di canagliflozin deve avvenire almeno 1 ora prima o 4-6 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari per minimizzare la possibile interferenza con il loro assorbimento.

Studi di interazione suggeriscono che la farmacocinetica di canagliflozin non è alterata da metformina, idroclorotiazide, contraccettivi orale (etinilestradiolo e levonorgestrol), ciclosporina e/o probenecid.

Effetti di canagliflozin su altri medicinali

Digossina

La combinazione di canagliflozin 300 mg una volta al giorno per 7 giorni con una singola dose di 0,5 mg di digossina seguita da 0,25 mg/die per 6 giorni ha determinato un incremento del 20% dell'AUC e del 36% della C_{max} della digossina, probabilmente dovuti all'inibizione della P-gp. È stato osservata *in vitro* una inibizione della P-gp da parte di canagliflozin. I pazienti che assumono digossina o altri glicosidi cardiaci (ad es. digitossina) devono essere monitorati in modo appropriato.

Dabigatran

Non è stato studiato l'effetto della somministrazione concomitante di canagliflozin (un debole inibitore della P-gp) su dabigatran etexilato (un substrato della P-gp). Siccome le concentrazioni di dabigatran possono aumentare in presenza di canagliflozin, deve essere effettuato un monitoraggio (per segni di sanguinamento o anemia) quando dabigatran è associato a canagliflozin.

Simvastatina

La combinazione di canagliflozin 300 mg una volta al giorno per 6 giorni con una singola dose di 40 mg di simvastatina (substrato del CYP3A4) ha determinato un incremento del 12% dell'AUC e del 9% della C_{max} della simvastatina, e un incremento del 18% dell'AUC e del 26% della C_{max} della

simvastatina acida. L'aumentata esposizione a simvastatina e simvastatina acida non è considerata clinicamente rilevante.

Non può essere esclusa l'inibizione della BCRP da parte di canagliflozin ad un livello intestinale e può quindi verificarsi l'aumento dell'esposizione per i medicinali trasportati dalla BCRP ad esempio alcune statine come rosuvastatina e alcuni medicinali anti tumorali.

Negli studi di interazione, canagliflozin allo *steady-state* non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di metformina, contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrol), glibenclamide, paracetamolo, idroclorotiazide o warfarina.

Interferenza conmedicinale/test di laboratorio

Test 1,5- anidro-glucitolo (1,5 AG)

Gli incrementi dell'escrezione urinaria di glucosio con Invokana possono erroneamente abbassare i livelli di 1,5 AG e rendere le misurazioni di 1,5 AG inaffidabili per la valutazione del controllo glicemico. Pertanto, i test di 1,5 AG non devono essere usati per la valutazione del controllo glicemico nei pazienti che assumono canagliflozin. Per ulteriori dettagli, può essere consigliabile contattare il produttore specifico dei test di 1,5 AG.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di canagliflozin nelle donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Canagliflozin non deve essere usato durante la gravidanza. Quando la gravidanza è accertata, il trattamento con canagliflozin deve essere interrotto.

Allattamento

Non è noto se canagliflozin e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di canagliflozin/metaboliti nel latte, nonché effetti farmacologicamente mediati nei cuccioli allattati e nei ratti giovani esposti a canagliflozin (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/bambini non può essere escluso. Canagliflozin non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non è stato studiato l'effetto di canagliflozin sulla fertilità nella specie umana. Non si sono osservati effetti sulla fertilità negli studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Canagliflozin non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere avvisati del rischio di ipoglicemia quando canagliflozin è usato in terapia aggiuntiva con insulina o un secretagogo dell'insulina, e del rischio elevato di reazioni avverse correlate alla deplezione di volume intravascolare, come capogiri posturali (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di canagliflozin è stata valutata in 18.248 pazienti con diabete di tipo 2, che comprendevano 11.078 pazienti trattati con canagliflozin e 7.170 pazienti trattati con il medicinale di confronto, che hanno ricevuto il medicinale nel corso di 14 studi clinici controllati, in doppio cieco di fase 3 e di fase 4. Un totale di 10.134 pazienti è stato trattato in due studi focalizzati sugli eventi cardiovascolari, esposti per una media di 149 settimane (esposti per una media di 223 settimane nello

studio CANVAS e di 94 settimane nello studio CANVAS-R) e un totale di 8.114 pazienti trattati in 12 studi clinici controllati, in doppio cieco di fase 3 e di fase 4, seguito per una media di 49 settimane

La valutazione primaria di sicurezza e tollerabilità è stata condotta in un'analisi aggregata (n = 2.313) di quattro studi clinici della durata di 26 settimane controllati con placebo (in monoterapia e in terapia aggiuntiva con metformina, metformina e una sulfonilurea, metformina e pioglitazone). Le reazioni avverse riportate più comunemente durante il trattamento erano ipoglicemia quando associato ad insulina o una sulfonilurea, candidosi vulvovaginale, infezione del tratto urinario e poliuria o pollachiuria (cioè minzione frequente). In questi studi le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento in $\geq 0,5\%$ di tutti i pazienti trattati con canagliflozin sono state candidosi vulvovaginale (0,7% delle pazienti donne) e balanite o balanopostite (0,5% dei pazienti uomini). Altre analisi della sicurezza (compresi i dati a lungo termine) utilizzando i dati dell'intero programma di studi di canagliflozin (studi controllati con placebo e con medicinale attivo) sono state condotte per valutare le reazioni avverse riportate in modo da identificare le reazioni avverse (vedere Tabella 1) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

L'elenco delle reazioni avverse nella Tabella 1 si basa sull'analisi degli studi controllati con placebo e con medicinale attivo descritti sopra. Nella tabella sono anche riportate le reazioni avverse provenienti dall'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse elencate sotto sono classificate secondo la frequenza e la classificazione per organi e sistemi. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) o molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Tabella delle reazioni avverse (MedDRA) provenienti dagli studi controllati con placebo^a e con medicinale attivo e dall'esperienza post-marketing

Classificazione per organi e sistemi Frequenza	Reazione avversa
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
raro	Reazione anafilattica ^d
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
molto comune	Ipoglicemia in associazione a insulina o sulfonilurea***
non comune	Disidratazione*
raro	Chetoacidosi diabetica**· ^d
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
non comune	Capogiri posturali*, Sincope*
<i>Patologie vascolari</i>	
non comune	Ipotensione*, Ipotensione ortostatica*
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
comune	Stipsi, Sete ^b , Nausea
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
non comune	Rash ^c , Orticaria
raro	Angioedema ^d
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
non comune	Frattura ossea ^e
<i>Patologie renali e urinarie</i>	
comune	Poliuria o Pollachiuria ^f , Infezione del tratto urinario*** (pielonefrite e urosepsi sono stati riportati dall'esperienza post-marketing)

non comune	Insufficienza renale ^d (principalmente in un quadro di ipovolemia)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
molto comune	Candidosi vulvovaginale ^{**} , ^g
comune	Balanite o balanopostite ^{**} , ^h
Esami diagnostici	
comune	Dislipidemia ⁱ , Ematocrito aumentato ^{**} , ^j
non comune	Creatinina ematica aumentata ^{**} , ^k , Urea ematica aumentata ^{**} , ^l , Potassio ematico aumentato ^{**} , ^m , Fosfato ematico aumentato ⁿ
Procedure mediche e chirurgiche	
non comune	Amputazioni a carico degli arti inferiori (principalmente delle dita dei piedi e del metatarso), soprattutto nei pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare ^{**}

* Correlate alla deplezione di volume; vedere paragrafo 4.4 e la descrizione delle reazioni avverse (RA) riportata di seguito.

** Vedere paragrafo 4.4 e la descrizione delle RA riportata di seguito.

*** Vedere la descrizione delle RA riportata di seguito.

^a I profili dei dati di sicurezza dei singoli studi registrativi (inclusi studi nei pazienti con insufficienza renale moderata; pazienti anziani [≥ 55 anni a ≤ 80 anni]; pazienti con aumentato rischio di malattia cardiovascolare) erano generalmente in linea con le reazioni avverse identificate in questa tabella.

^b Sete include i termini sete, bocca secca e polidipsia.

^c Rash include i termini rash eritematoso, rash generalizzato, rash maculare, rash maculopapulare, rash papulare, rash pruriginoso, rash pustolare e rash vescicolare.

^d Sulla base dell'esperienza post-marketing con canagliflozin.

^e Correlata alla frattura ossea; vedere la descrizione delle RA riportata di seguito.

^f Poliuria o Pollachiuria include i termini poliuria, pollachiuria, minzione imperiosa, nicturia, e diuresi aumentata.

^g Candidosi vulvovaginale include i termini candidosi vulvovaginale, infezione micotica vulvovaginale, vulvovaginite, infezione vaginale, vulvite e infezione genitale micotica.

^h Balanite o balanopostiti include i termini balanite, balanopostite, balanite da candida e infezione genitale fungina.

ⁱ Percentuale media aumenta dal basale per canagliflozin 100 mg e 300 mg *versus* placebo, rispettivamente, erano colesterolo totale 3,4% e 5,2% *versus* 0,9%; colesterolo HDL 9,4% e 10,3% *versus* 4,0%; colesterolo LDL 5,7% e 9,3% *versus* 1,3%; colesterolo non-HDL 2,2% e 4,4% *versus* 0,7%; trigliceridi 2,4% e 0,0% *versus* 7,6%.

^j Variazioni medie dal basale in ematocrito erano 2,4% e 2,5% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 0,0% per placebo.

^k Variazioni percentuali medie dal basale in creatinina erano 2,8% e 4,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 1,5% per placebo.

^l Variazioni percentuali medie dal basale in azoto ureico nel sangue erano 17,1% e 18,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto al 2,7% per placebo.

^m Variazioni percentuali medie dal basale in potassio nel sangue erano 0,5% e 1,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 0,6% per placebo.

ⁿ Variazioni percentuali medie dal basale in fosfato nel sangue erano 3,6% e 5,1% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispetto a 1,5% per placebo.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Amputazioni a carico degli arti inferiori

Nei pazienti con diabete di tipo 2 che presentano una malattia cardiovascolare accertata o almeno due fattori di rischio di malattia cardiovascolare, canagliflozin è stato associato a un rischio di amputazione approssimativamente 2 volte superiore a carico degli arti inferiori secondo quanto osservato nel Programma Integrato CANVAS, comprensivo di CANVAS e CANVAS-R, due ampie sperimentazioni a lungo termine, randomizzate, controllate con placebo, atte a valutare 10.134 pazienti. Lo squilibrio si è verificato già nelle prime 26 settimane di terapia. I pazienti partecipanti agli studi CANVAS e CANVAS -R sono stati seguiti, rispettivamente, per una media di 5,7 e 2,1 anni. Indipendentemente dal trattamento con canagliflozin o placebo, il rischio di amputazione è stato più elevato nei pazienti con un'anamnesi al basale di amputazione pregressa,

malattia vascolare periferica e neuropatia. Il rischio di amputazione a carico degli arti inferiori non era dose – dipendente. I risultati relativi alle amputazioni nel Programma Integrato CANVAS sono riportati nella Tabella 2. In altri studi sul diabete di tipo 2 con canagliflozin, che hanno arruolato una popolazione diabetica generale di 8.114 pazienti, non è stata osservata alcuna differenza nel rischio di amputazione a carico degli arti inferiori rispetto al controllo.

Tabella 2: Analisi integrata delle amputazioni negli studi CANVAS AND CANVAS-R

	Placebo N = 4344	canagliflozin N = 5790
Numero totale di soggetti con eventi, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Percentuale di incidenza (per 100 soggetti/anno)	0,34	0,63
HR (IC al 95%) rispetto a placebo		1,97 (1,41, 2,75)
Amputazione minore, n (%) *	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Amputazione maggiore, n (%) †	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Nota: L'incidenza si basa sul numero di pazienti con almeno un'amputazione e non sul numero totale di eventi di amputazione. Il follow-up del paziente viene calcolato dal Giorno 1 alla data del primo evento di amputazione. Alcuni pazienti hanno subito più di un'amputazione. La percentuale di amputazioni minori e maggiori si basa sul livello più elevato di amputazioni per ciascun paziente.

* Dita dei piedi e metatarso

† Caviglia, sotto il ginocchio e sopra il ginocchio

Tra i soggetti che hanno subito un'amputazione, le dita del piede e il metatarso sono risultati i siti più frequenti (71%) in entrambi i gruppi di trattamento (vedere Tabella 2). Amputazioni multiple (alcune delle quali hanno interessato entrambi gli arti inferiori) sono state osservate di rado e in proporzioni simili in entrambi i gruppi di trattamento.

Infezioni a carico degli arti inferiori, ulcere del piede diabetico, arteriopatia periferica e cancrena sono stati gli eventi medici più comuni associati alla necessità di amputazione in entrambi i gruppi di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni avverse correlate alla deplezione di volume

Nell'analisi aggregata dei quattro studi clinici durati 26 settimane controllati con placebo, l'incidenza di tutte le reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione, disidratazione e sincope) era dell'1,2% per canagliflozin 100 mg, 1,3% per canagliflozin 300 mg e 1,1% per placebo. L'incidenza con canagliflozin nei due studi clinici con controllo attivo è stata simile ai medicinali di confronto.

In uno degli studi cardiovascolari specifici, a lungo termine (CANVAS), in cui i pazienti erano generalmente più anziani e con una maggior frequenza di complicazioni del diabete, le percentuali di incidenza delle reazioni avverse correlate alla deplezione di volume erano 2,3% con canagliflozin 100 mg, 2,9% con canagliflozin 300 mg, e 1,9% con placebo eventi per 100 pazienti/anno.

Per valutare i fattori di rischio di queste reazioni avverse è stata condotta un'analisi aggregata più ampia (N = 12.441) dei pazienti di 13 studi clinici controllati di fase 3 e di fase 4, che includevano entrambe le dosi di canagliflozin. In questa analisi aggregata, i pazienti che assumevano diuretici dell'ansa, i pazienti con eGFR al basale da 30 mL/min/1,73 m² a < 60 mL/min/1,73 m², e i pazienti di età ≥ 75 anni hanno avuto generalmente incidenze maggiori di queste reazioni avverse. Per i pazienti che assumevano diuretici dell'ansa le percentuali di incidenza erano 5,0 con canagliflozin 100 mg e 5,7 con canagliflozin 300 mg in confronto a 4,1 eventi per 100 pazienti/anno di esposizione nel gruppo di controllo. Per i pazienti con eGFR al basale da 30 mL/min/1,73 m² a < 60 mL/min/1,73 m², le percentuali di incidenza erano 5,2 con canagliflozin 100 mg e 5,4% con canagliflozin 300 mg in confronto a 3,1% eventi per 100 pazienti/anno di esposizione nel gruppo di controllo. Nei pazienti di età ≥ 75 anni, le percentuali di incidenza erano 5,3% con canagliflozin 100 mg e 6,1% con canagliflozin 300 mg in confronto a 2,4% eventi per 100 pazienti/anno di esposizione nel gruppo di controllo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Nello studio cardiovascolare dedicato e nell'analisi aggregata più ampia, le interruzioni del trattamento dovute a reazioni avverse correlate alla deplezione di volume e le reazioni avverse gravi correlate alla deplezione di volume non erano aumentate con canagliflozin.

Ipoglicemia in terapia aggiuntiva con insulina o secretagoghi dell'insulina

La frequenza dell'ipoglicemia è stata bassa (circa 4%) in tutti i gruppi di trattamento, incluso il placebo, con canagliflozin in monoterapia o in aggiunta a metformina. Quando canagliflozin era associato alla terapia insulinica, l'ipoglicemia è stata osservata nel 49,3%, 48,2% e 36,8% dei pazienti trattati, rispettivamente, con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo; ipoglicemia grave si è verificata nell'1,8%, 2,7% e 2,5% dei pazienti trattati, rispettivamente, con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo. Quando canagliflozin era associato ad una sulfonilurea, l'ipoglicemia è stata osservata nel 4,1%, 12,5% e 5,8% dei pazienti trattati, rispettivamente, con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Infezioni micotiche genitali

Candidosi vulvovaginale (termine che comprende vulvovaginite e infezione micotica vulvovaginale) è stata riportata nel 10,4% e 11,4% delle pazienti trattate con canagliflozin 100 mg e canagliflozin 300 mg, rispettivamente, in confronto al 3,2% delle pazienti trattate con placebo. La maggior parte dei casi riportati di candidosi vulvovaginale sono comparsi durante i primi quattro mesi di trattamento con canagliflozin. Il 2,3% delle pazienti di sesso femminile che assumevano canagliflozin ha avuto più di una infezione. Complessivamente lo 0,7% di tutte le pazienti ha interrotto la somministrazione di canagliflozin a causa di candidosi vulvovaginale (vedere paragrafo 4.4). Nel Programma CANVAS, la durata mediana dell'infezione è stata più lunga nel gruppo canagliflozin rispetto al gruppo placebo.

Balanite o balanopostite da candida si sono manifestate nei pazienti di sesso maschile trattati rispettivamente con canagliflozin e placebo con percentuali pari a 2,98 e 0,79 eventi per 100 pazienti/anno. Il 2,4% dei pazienti di sesso maschile trattati con canagliflozin ha avuto più di una infezione. La percentuale dei pazienti di sesso maschile che hanno interrotto canagliflozin a causa di balanite o balanopostite da candida è stata pari a 0,37 eventi per 100 pazienti/anno. La fimosi è stata segnalata con percentuali pari a 0,39 e 0,07 eventi per 100 pazienti/anno con canagliflozin e placebo rispettivamente. La circoncisione è stata praticata con percentuali pari a 0,31 e 0,09 eventi per 100 pazienti/anno con canagliflozin e placebo rispettivamente (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni del tratto urinario

Sono state riportate più frequentemente infezioni del tratto urinario con canagliflozin 100 mg e 300 mg (5,9% versus 4,3%, rispettivamente) rispetto al 4,0% con placebo. La maggior parte delle infezioni era di grado da lieve a moderato, senza un aumento di reazioni avverse gravi. I soggetti hanno risposto ai trattamenti standard, continuando il trattamento con canagliflozin.

Frattura ossea

In uno studio cardiovascolare (CANVAS) su 4.327 soggetti trattati con malattia cardiovascolare accertata o con almeno due fattori di rischio di malattia cardiovascolare, le percentuali di incidenza di tutte le fratture ossee valutate sono state 1,6, 1,8 e 1,1 per 100 pazienti/anno di follow-up per canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo, rispettivamente, con uno squilibrio iniziale delle fratture occorse entro le prime 26 settimane di terapia. In un secondo studio cardiovascolare (CANVAS-R) su 5.807 soggetti trattati con malattia cardiovascolare accertata o con almeno 2 fattori di rischio di malattia cardiovascolare, le percentuali di incidenza di tutte le fratture ossee valutate sono state 1,1 e 1,3 eventi per 100 pazienti/anno di follow-up per canagliflozin e placebo, rispettivamente. In altri studi sul diabete di tipo 2 con canagliflozin, che hanno arruolato una popolazione diabetica in generale di 8.114 pazienti, non sono state osservate differenze nel rischio di fratture rispetto al controllo. Le percentuali di incidenza di tutte le fratture ossee valutate sono state 1,2 e 1,1 per 100 pazienti/anno di follow-up per canagliflozin e medicinale di controllo, rispettivamente. Dopo 104 settimane di trattamento, canagliflozin non ha influenzato negativamente la densità minerale ossea.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

In una analisi aggregata di 13 studi clinici controllati con placebo e controllati con attivo, il profilo di sicurezza di canagliflozin nei pazienti anziani era generalmente consistente con quello nei pazienti più giovani. I pazienti di età ≥ 75 anni hanno avuto un'incidenza più elevata di reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (come capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione) con percentuali di incidenza di 5,3, 6,1 e 2,4 eventi per 100 pazienti/anno di esposizione per canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e nel gruppo di controllo, rispettivamente. Diminuzioni di eGFR (-3,4 e -4,7 ml/min/1,73 m²) sono state riportate rispettivamente con canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispetto al gruppo di controllo (-4,2 ml/min/1,73 m²). L'eGFR media al basale era 62,5, 64,7 e 63,5 ml/min/1,73 m² rispettivamente per canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e il gruppo di controllo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione renale

I pazienti con un eGFR basale < 60 mL/min/1,73 m² hanno avuto maggiore incidenza di reazioni avverse associate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione) con percentuali di incidenza di 5,3, 5,1 e 3,1 eventi per 100 pazienti/anno di esposizione rispettivamente con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Le percentuali di incidenza complessiva dell'aumento dei livelli sierici di potassio è stata maggiore nei pazienti con insufficienza renale moderata, con percentuali di incidenza di 4,9, 6,1 e 5,4 eventi per 100 pazienti/anno di esposizione con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo, rispettivamente. In generale, gli innalzamenti sono stati transitori e non hanno richiesto trattamento specifico.

Nei pazienti con insufficienza renale moderata, gli incrementi di creatinina sierica di 9,2 μ mol/l e di BUN di circa 1,0 mmol/l sono stati osservati con entrambe le dosi di canagliflozin. Le percentuali di incidenza per riduzioni maggiori di eGFR ($> 30\%$) in qualunque momento durante il trattamento erano 7,3, 8,1 e 6,5 eventi per 100 pazienti/anno di esposizione, rispettivamente con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo. All'ultimo valore post-basale, le percentuali di incidenza di tali riduzioni sono state pari a 3,3 per i pazienti trattati con canagliflozin 100 mg, 2,7 per quelli trattati con canagliflozin 300 mg, e 3,7 eventi per 100 pazienti/anno di esposizione per quelli che ricevevano placebo (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti trattati con canagliflozin indipendentemente dall'eGFR al basale hanno presentato un iniziale riduzione dell'eGFR media. Successivamente, l'eGFR si è stabilizzata o è gradualmente aumentata durante il trattamento continuato. L'eGFR media è tornata al livello del basale dopo l'interruzione del trattamento, suggerendo che le variazioni emodinamiche rivestono un ruolo importante in tali variazioni nella funzionalità renale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#)**.

4.9 Sovradosaggio

Sono generalmente ben tollerate le dosi singole di canagliflozin fino a 1.600 mg in soggetti sani, e canagliflozin 300 mg due volte al giorno per 12 settimane nei pazienti con diabete di tipo 2.

Terapia

In caso di sovradosaggio, è ragionevole impiegare le usuali misure di supporto, ad es. rimuovere il materiale ancora presente nel tratto gastrointestinale, instaurare monitoraggio clinico e, se necessario, istituire misure cliniche. Canagliflozin è stato eliminato solo in modo trascurabile durante una sessione di emodialisi di 4 ore. Canagliflozin non è eliminabile con dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, farmaci ipoglicemizzanti, escluse insuline.
Codice ATC:A10BK02.

Meccanismo d'azione

Il trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) presente nei tubuli prossimali del rene, è responsabile della maggior parte del riassorbimento del glucosio filtrato dal lume tubulare. I pazienti diabetici hanno mostrato di avere un elevato riassorbimento renale di glucosio, che può contribuire alla persistenza di concentrazioni elevate di glucosio ematico. Canagliflozin è un inibitore attivo per via orale del SGLT2. Inibendo il SGLT2, canagliflozin riduce il riassorbimento del glucosio filtrato e abbassa la soglia renale per il glucosio (RT_G), aumentando così l'escrezione urinaria di glucosio (UGE, Urinary Glucose Excretion) e abbassando le elevate concentrazioni plasmatiche di glucosio nei pazienti con diabete di tipo 2 per mezzo di questo meccanismo insulino-indipendente. L'aumento dell'UGE con l'inibizione di SGLT2 si traduce anche in una diuresi osmotica, con un effetto diuretico che porta alla riduzione della pressione arteriosa sistolica; l'aumento di UGE determina una perdita di calorie e pertanto una riduzione del peso corporeo, come dimostrato negli studi su pazienti con diabete di tipo 2.

L'azione di canagliflozin di aumento dell'UGE mediante la riduzione diretta del glucosio plasmatico è indipendente dall'insulina. Negli studi clinici con canagliflozin è stato osservato il miglioramento nella valutazione del modello omeostatico della funzionalità delle cellule beta (HOMA beta-cell) e della risposta di secrezione insulinica delle cellule beta provocata da un pasto misto.

Negli studi di fase 3, la somministrazione di canagliflozin 300 mg prima del pasto ha determinato una riduzione delle variazioni della glicemia postprandiale maggiore di quella osservata con la dose di 100 mg. Questo effetto di canagliflozin alla dose di 300 mg può, in parte, essere dovuto all'inibizione locale di SGLT1 intestinale (un importante trasportatore intestinale del glucosio) correlata a concentrazioni elevate transitorie di canagliflozin nel lume intestinale prima dell'assorbimento del farmaco (canagliflozin è un inibitore di SGLT1 a bassa potenza). Gli studi non hanno rilevato malassorbimento di glucosio con canagliflozin.

Effetti farmacodinamici

Dopo dosi orali singole e multiple di canagliflozin somministrate a pazienti con diabete di tipo 2 sono state osservate diminuzioni dose-dipendenti di RT_G e aumenti di UGE. Partendo da un valore iniziale di RT_G di circa 13 mmol/L, la soppressione massima della RT_G media delle 24h è stata osservata, con la dose di 300 mg/die, a circa 4 mmol/L a 5 mmol/L nei pazienti con diabete di tipo 2 negli studi di fase 1, suggerendo un basso rischio di ipoglicemia indotta dal trattamento. Nei soggetti con diabete di tipo 2 trattati con 100 o 300 mg di canagliflozin negli studi di fase 1, le riduzioni di RT_G hanno portato ad aumenti di UGE che andavano da 77 g/die a 119 g/die; l'UGE osservata si traduce in una perdita di 308 kcal/die -a 476 kcal/die. Le riduzioni di RT_G e gli aumenti di UGE si sono mantenuti in un periodo di trattamento di 26 settimane nei pazienti con diabete di tipo 2. Sono stati osservati incrementi moderati (generalmente < 400 mL a 500 mL) del volume giornaliero di urina che si sono attenuati nel corso di alcuni giorni di somministrazione. L'escrezione urinaria di acido urico è stata aumentata transitoriamente da canagliflozin (del 19% rispetto al basale il giorno 1, e poi attenuandosi al 6% il giorno 2, e all'1% il giorno 13). Ciò è stato accompagnato da una prolungata riduzione della concentrazione sierica di acido urico di circa il 20%.

In uno studio a dose singola in pazienti con diabete di tipo 2, il trattamento con 300 mg prima di un pasto misto ha ritardato l'assorbimento intestinale del glucosio e ha ridotto la glicemia postprandiale attraverso un meccanismo sia renale che non-renale.

Efficacia e sicurezza clinica

Sia il miglioramento del controllo glicemico sia la riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare sono parte integrante del trattamento del diabete di tipo 2.

Efficacia e sicurezza sul controllo glicemico

Un totale di 10.501 pazienti con diabete di tipo 2 hanno partecipato a dieci studi clinici di efficacia e sicurezza, in doppio cieco, controllati, condotti per valutare gli effetti di Invokana sul controllo glicemico. La distribuzione razziale era: 72% Bianchi, 16% Asiatici, 5% Neri e 8% altri gruppi. Il 17% dei pazienti era ispanico. Il 58% dei pazienti era di sesso maschile. I pazienti avevano un'età media complessiva di 59,5 anni (range 21-96 anni); 3.135 pazienti avevano età ≥ 65 anni e 513 pazienti ≥ 75 anni. Il 58% dei pazienti aveva un indice di massa corporea (BMI, Body Mass Index) ≥ 30 kg/m². Nel programma di sviluppo clinico sono stati valutati 1.085 pazienti con un eGFR basale tra 30 mL/min/1,73 m² e < 60 mL/min/1,73 m².

Studi controllati verso placebo

Canagliflozin è stato studiato in monoterapia, duplice terapia con metformina, duplice terapia con sulfonilurea, triplice terapia con metformina ed una sulfonilurea, triplice terapia con metformina e pioglitazone, e come terapia aggiuntiva con insulina (Tabella 3). In generale, canagliflozin ha fornito risultati di controllo glicemico clinicamente e statisticamente significativi ($p < 0,001$) rispetto a placebo, che includono emoglobina glicata (HbA_{1c}), la percentuale di pazienti che hanno raggiunto HbA_{1c} $< 7\%$, variazione rispetto al basale della glicemia a digiuno (FPG, Fasting Plasma Glucose) e 2 ore dopo il pasto (PPG, Postprandial Plasma Glucose). Inoltre si sono osservate riduzioni del peso corporeo e della pressione sistolica, rispetto a placebo.

Inoltre, canagliflozin è stato studiato in triplice terapia con metformina e sitagliptin, somministrato in regime di titolazione partendo da una dose iniziale di 100 mg e titolandola fino a 300 mg già alla settimana 6 in pazienti con adeguata eGFR e tolleranti a canagliflozin 100 mg che richiedevano un ulteriore controllo glicemico (Tabella 3). La somministrazione di canagliflozin in regime di titolazione ha prodotto risultati clinicamente e statisticamente significativi ($p < 0,001$) rispetto a placebo per quanto concerne il controllo glicemico, incluse HbA_{1c} e la variazione rispetto al basale della glicemia a digiuno (FPG), oltre a un miglioramento statisticamente significativo ($p < 0,01$) della percentuale di pazienti che hanno raggiunto HbA_{1c} $< 7\%$. Inoltre, si sono osservate riduzioni del peso corporeo e della pressione sistolica, rispetto a placebo.

Tabella 3: Risultati di efficacia in studi clinici controllati con placebo^a

Monoterapia (26 settimane)			
	Canagliflozin		Placebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	8,06	8,01	7,97
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,77	-1,03	0,14
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} $< 7\%$	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	85,9	86,9	87,5
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-2,8	-3,9	-0,6
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	N/A ^c

Duplica terapia con metformina (26 settimane)			
	Canagliflozin + metformina		Placebo + metformina (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	7,94	7,95	7,96
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,79	-0,94	-0,17
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	88,7	85,4	86,7
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-3,7	-4,2	-1,2
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Tripla terapia con metformina e sulfonilurea (26 settimane)			
	Canagliflozin + metformina e sulfonilurea		Placebo + metformina e sulfonilurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	8,13	8,13	8,12
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,85	-1,06	-0,13
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	93,5	93,5	90,8
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-2,1	-2,6	-0,7
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Terapia aggiuntiva con insulina^d (18 settimane)			
	Canagliflozin + insulina		Placebo + insulina (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	8,33	8,27	8,20
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,63	-0,72	0,01
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	96,9	96,7	97,7
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-1,8	-2,3	0,1
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 97,5%)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

Tripla terapia con metformina e sitagliptin^e (26 settimane)		
	Canagliflozin + metformina e sitagliptin^g (N = 107)	Placebo + metformina e sitagliptin (N = 106)
HbA_{1c} (%)		
Basale (media)	8,53	8,38
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,91	-0,01
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,89 ^b (-1,19; -0,59)	
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	32 ^f	12
Glicemia a digiuno (mg/dL)		
Basale (media)	186	180
Variazione dal basale (media aggiustata)	-30	-3
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-27 ^b (-40; -14)	
Peso corporeo		
Basale (media) in kg	93,8	89,9
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-3,4	-1,6
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-1,8 ^b (-2,7; -0,9)	

^a Popolazione *intent-to-treat* utilizzando l'ultima osservazione in studio prima di una terapia di emergenza glicemica.

^b $p < 0,001$ *versus* placebo.

^c Non pertinente.

^d Canagliflozin in aggiunta all'insulina (con o senza altri ipoglicemizzanti).

^e Canagliflozin 100 mg titolato fino a 300 mg

^f $p < 0,01$ rispetto a placebo

^g 90,7% dei soggetti nel gruppo canagliflozin titolato fino a 300 mg.

Oltre agli studi presentati sopra, i risultati di efficacia sulla glicemia osservati in un sotto-studio di 18 settimane in duplice terapia con una sulfonilurea e in uno studio di 26 settimane in tripla terapia con metformina e pioglitazone sono stati generalmente simili a quelli osservati negli altri studi.

Studi controllati verso medicinale attivo

Canagliflozin è stato posto a confronto con glimepiride in duplice terapia con metformina, con sitagliptin in tripla terapia con metformina ed una sulfonilurea (Tabella 4). Canagliflozin 100 mg in duplice terapia con metformina ha determinato riduzioni dal basale di HbA_{1c} simili e la dose di 300 mg ha determinato riduzioni superiori ($p < 0,05$) di HbA_{1c} rispetto a glimepiride, dimostrando così la sua non-inferiorità. Una percentuale minore di pazienti trattati con canagliflozin 100 mg (5,6%) e canagliflozin 300 mg (4,9%) ha avuto almeno un evento di ipoglicemia nelle 52 settimane di trattamento, rispetto al gruppo trattato con glimepiride (34,2%). In un studio che ha confrontato canagliflozin 300 mg con sitagliptin 100 mg in tripla terapia con metformina ed una sulfonilurea, canagliflozin ha dimostrato una riduzione di HbA_{1c} non-inferiore ($p < 0,05$) e superiore ($p < 0,05$) rispetto a sitagliptin. L'incidenza di episodi/eventi di ipoglicemia con canagliflozin 300 mg e sitagliptin 100 mg è stata 40,7% e 43,2%, rispettivamente. Sono stati osservati anche significativi miglioramenti del peso corporeo e riduzioni della pressione sistolica sia in confronto a glimepiride che a sitagliptin.

Tabella 4: Risultati di efficacia in studi clinici verso controllo attivo^a

Confronto con glimepiride in duplice terapia con metformina (52 settimane)			
	Canagliflozin + metformina		Glimepiride (titolata) + metformina (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	7,78	7,79	7,83
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,82	-0,93	-0,81
Differenza da glimepiride (media aggiustata) (IC 95%)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	86,8	86,6	86,6
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-4,2	-4,7	1,0
Differenza da glimepiride (media aggiustata) (IC 95%)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Confronto con sitagliptin in triplice terapia con metformina e sulfonilurea (52 settimane)			
	Canagliflozin 300 mg + metformina e sulfonilurea (N = 377)		Sitagliptin 100 mg + metformina e sulfonilurea (N = 378)
HbA_{1c} (%)			
Basale (media)	8,12		8,13
Variazione dal basale (media aggiustata)	-1,03		-0,66
Differenza da sitagliptin (media aggiustata) (IC 95%)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A ^c
Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	47,6		35,3
Peso corporeo			
Basale (media) in kg	87,6		89,6
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-2,5		0,3
Differenza da sitagliptin (media aggiustata) (IC 95%)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/A ^c

^a Popolazione *intent-to-treat* utilizzando l'ultima osservazione in studio prima di una terapia di emergenza glicemica.

^b p < 0,05.

^c Non pertinente.

^d p < 0,001.

Canagliflozin in terapia di combinazione iniziale con metformina

Canagliflozin è stato valutato in combinazione con metformina come terapia di combinazione iniziale in pazienti con diabete di tipo 2 non controllato con la dieta e l'esercizio fisico. Canagliflozin 100 mg e canagliflozin 300 mg in combinazione con metformina XR hanno comportato un miglioramento superiore, statisticamente significativo, di HbA_{1c} in confronto alle rispettive dosi di canagliflozin (100 mg e 300 mg) in monoterapia o alla sola metformina XR (Tabella 5).

Tabella 5: Risultati di uno studio clinico controllato verso medicinale attivo, della durata di 26 settimane, di canagliflozin come terapia di combinazione iniziale con metformina*

Parametro di efficacia	Metformina XR (N = 237)	Canagliflozin 100 mg (N = 237)	Canagliflozin 300 mg (N = 238)	Canagliflozin 100 mg + metformina XR (N = 237)	Canagliflozin 300 mg + metformina XR (N = 237)
HbA_{1c} (%)					
Basale (media)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Variazione dal basale (media aggiustata)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Differenza da canagliflozin 100 mg (media aggiustata) (IC 95%) [†]				-0,40 [‡] (-0,59; -0,21)	
Differenza da canagliflozin 300 mg (media aggiustata) (IC 95%) [†]					-0,36 [‡] (-0,56; -0,17)
Differenza da metformina XR (media aggiustata) (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)
Percentuale di pazienti che hanno ottenuto HbA_{1c} < 7%	43	39	43	50 ^{§§}	57 ^{§§}
Peso corporeo					
Basale (media) in kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Differenza da metformina XR (media aggiustata) (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)

* Popolazione *intent-to-treat*.

[†] Media dei minimi quadrati aggiustata per covariate che includono il valore al basale e il fattore di stratificazione.

[‡] p aggiustato = 0,001

[§] p aggiustato < 0,01

^{§§} p aggiustato < 0,05

Popolazioni speciali

In tre studi condotti in popolazioni speciali (pazienti anziani, pazienti con eGFR da 30 mL/min/1,73 m² a < 50 mL/min/1,73 m² e pazienti con malattia cardiovascolare o ad alto rischio di malattia cardiovascolare), canagliflozin è stato aggiunto agli attuali trattamenti stabilizzati per il diabete (dieta, monoterapia o terapia di associazione).

Anziani

Un totale di 714 pazienti di età ≥ 55 e ≤ 80 anni (227 pazienti da 65 a < 75 anni e 46 pazienti da 75 a < 80) con inadeguato controllo glicemico da parte del trattamento antidiabetico corrente (farmaci ipoglicemizzanti e/o dieta ed esercizio fisico) hanno partecipato per 26 settimane a uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo. Sono state osservate variazioni dal basale statisticamente significative ($p < 0,001$) dell'HbA_{1c} rispetto al placebo, di -0,57% e -0,70% rispettivamente per 100 mg e 300 mg (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Pazienti con eGFR da 45 mL/min/1,73 m² a < 60 mL/min/1,73 m²

In un'analisi aggregata dei pazienti (N = 721) con eGFR basale da 45 mL/min/1,73 m² a < 60 mL/min/1,73 m², canagliflozin ha determinato una riduzione clinicamente significativa di HbA_{1c} rispetto a placebo, di -0,47% per canagliflozin 100 mg e -0,52% per canagliflozin 300 mg. I pazienti con eGFR basale da 45 mL/min/1,73 m² a < 60 mL/min/1,73 m² trattati con canagliflozin 100 mg e 300 mg hanno mostrato miglioramenti medi della variazione percentuale di peso corporeo rispetto a placebo di -1,8% e -2,0%, rispettivamente.

La maggioranza dei pazienti con eGFR basale da 45 mL/min/1,73 m² a < 60 mL/min/1,73 m² assumeva insulina e/o una sulfonilurea (85% [614/721]). Coerentemente all'aumento di ipoglicemia atteso quando un medicinale non associato a ipoglicemia viene aggiunto a insulina e/o sulfonilurea, è stato osservato un aumento di episodi/eventi di ipoglicemia quando canagliflozin è stato aggiunto a insulina e/o una sulfonilurea (vedere paragrafo 4.8).

Glucosio plasmatico a digiuno

In quattro studi controllati verso placebo, il trattamento con canagliflozin in monoterapia o in terapia aggiuntiva con uno o due ipoglicemizzanti orali ha determinato variazioni medie di FPG dal basale, rispetto al placebo, comprese tra -1,2 mmol/L e -1,9 mmol/L per canagliflozin 100 mg, e tra -1,9 mmol/L e -2,4 mmol/L per canagliflozin 300 mg, rispettivamente. Queste riduzioni si sono mantenute per tutto il periodo di trattamento ed erano vicine al valore massimo già dopo il primo giorno di trattamento.

Glucosio postprandiale

Utilizzando un test di valutazione dopo un pasto misto, canagliflozin in monoterapia o in terapia aggiuntiva con uno o due ipoglicemizzanti orali ha ridotto la glicemia postprandiale (PPG) dal basale rispetto a placebo di un valore tra -1,5 mmol/L e -2,7 mmol/L per canagliflozin 100 mg, e tra -2,1 mmol/L e -3,5 mmol/L per la dose di 300 mg, in funzione della riduzione della concentrazione di glucosio preprandiale e delle ridotte variazioni di quello postprandiale.

Peso corporeo

Canagliflozin 100 mg e 300 mg in monoterapia e in duplice o triplice terapia aggiuntiva ha determinato riduzioni percentuali di peso corporeo statisticamente significative rispetto a placebo a 26 settimane. In due studi di 52 settimane controllati verso medicinale attivo che hanno confrontato canagliflozin con glimepiride e sitagliptin, le riduzioni percentuali medie sostenute e statisticamente significative del peso corporeo per canagliflozin in aggiunta a metformina sono state -4,2% per canagliflozin 100 mg e -4,7% per canagliflozin 300 mg, rispetto alla combinazione glimepiride + metformina (1,0%), e -2,5% per canagliflozin 300 mg in combinazione con metformina ed una sulfonilurea in confronto a sitagliptin in combinazione con metformina ed una sulfonilurea (0,3%).

Un sottogruppo di pazienti (N = 208) dello studio controllato in duplice terapia con metformina, sottoposti a densitometria a doppia energia (DXA) ed una tomografia computerizzata addominale (TC) per valutare la composizione corporea, ha dimostrato che circa i due terzi del peso perso con canagliflozin sono dovuti alla perdita di massa grassa, con perdita di quantità simili di grasso viscerale e sottocutaneo addominale. Duecentoundici (211) pazienti dallo studio clinico nei pazienti anziani ha partecipato ad un sottostudio sulla composizione corporea analizzata con DXA. Questo ha dimostrato che circa i due terzi del peso perso associato a canagliflozin rispetto a placebo sono dovuti alla perdita di massa grassa. Non ci sono state variazioni degne di nota della densità ossea nelle regioni trabecolari e corticali.

Pressione arteriosa

Negli studi controllati verso placebo, il trattamento con canagliflozin 100 mg e 300 mg ha determinato riduzioni medie della pressione sistolica rispettivamente di -3,9 mmHg e -5,3 mmHg, rispetto al placebo (-0,1 mmHg) ed un effetto minore sulla pressione diastolica, con variazioni medie di -2,1 mmHg e -2,5 mmHg, rispettivamente per canagliflozin 100 mg e 300 mg, in confronto al placebo (-0,3 mmHg). Non c'è stata variazione degna di nota nella frequenza cardiaca.

Pazienti con HbA_{1c} basale > 10% e ≤ 12%

Un sottostudio sui pazienti con HbA_{1c} alla visita basale > 10% e ≤ 12% con canagliflozin in monoterapia ha fatto registrare riduzioni del valore basale di HbA_{1c} (non aggiustato con placebo) del -2,13% e -2,56% rispettivamente per canagliflozin 100 mg e 300 mg.

Esiti cardiovascolari

L'effetto di canagliflozin sugli eventi cardiovascolari negli adulti con diabete di tipo 2 con malattia cardiovascolare (CV) accertata o a rischio (due o più fattori di rischio CV) è stato valutato nel Programma CANVAS (analisi integrata dello studio CANVAS e CANVAS-R). Questi studi erano multicentrici, multinazionali, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, con criteri di inclusione ed esclusione e popolazioni di pazienti simili. Il Programma CANVAS ha messo a confronto il rischio di manifestare un evento cardiovascolare avverso maggiore (Major Adverse Cardiovascular Event, MACE) definito come endpoint composito di decesso per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale, tra canagliflozin e placebo su una base di trattamenti standard di cura per il diabete e la malattia cardiovascolare aterosclerotica.

Nello studio CANVAS, i soggetti sono stati assegnati casualmente 1:1:1 a canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg o placebo corrispondente. Nello studio CANVAS-R, i soggetti sono stati assegnati casualmente 1:1 a canagliflozin 100 mg o placebo corrispondente e la titolazione a 300 mg è stata permessa (sulla base di tollerabilità e fabbisogno glicemico) dopo la Settimana 13. Le terapie antidiabetiche e aterosclerotiche concomitanti potevano essere aggiustate, in base allo standard di cura per queste malattie.

Un totale di 10.134 pazienti (4.327 nello studio CANVAS e 5.807 nello studio CANVAS-R, con un totale di 4.344 assegnati casualmente al placebo e 5.790 a canagliflozin) è stato trattato ed esposto per una media di 149 settimane (esposto per una media di 223 settimane nello studio CANVAS e di 94 settimane nello studio CANVAS-R). Lo stato vitale è stato verificato per il 99,6% dei soggetti partecipanti agli studi. L'età media era di 63 anni e il 64% era di sesso maschile. Il sessantasei per cento dei soggetti presentava un'anamnesi di malattia cardiovascolare accertata, di cui il 56% con anamnesi di malattia coronarica, il 19% di malattia cerebrovascolare e il 21% di malattia vascolare periferica; il 14% presentava un'anamnesi di insufficienza cardiaca.

L'HbA_{1c} media al basale era pari all'8,2% e la durata media del diabete era di 13,5 anni.

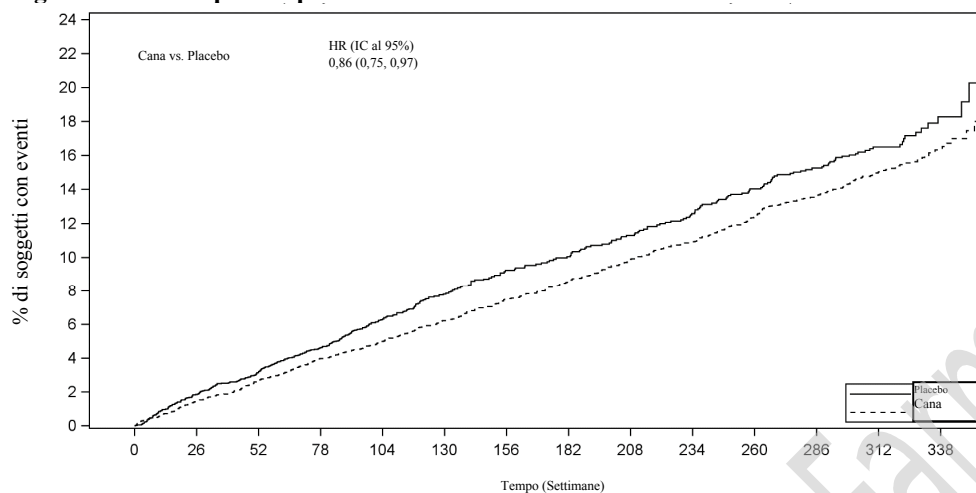
La funzionalità renale alla visita basale era normale o lievemente ridotta nell'80% dei pazienti e moderatamente ridotta nel 20% dei pazienti (eGFR media 77 ml/min/1,73 m²). Al basale, i pazienti sono stati trattati con uno o più medicinali antidiabetici tra cui metformina (77%), insulina (50%) e sulfonilurea (43%).

L'endpoint primario nel programma CANVAS era il tempo alla prima manifestazione di un MACE. Gli endpoint secondari all'interno di un test di ipotesi condizionale sequenziale erano la mortalità per tutte le cause e la mortalità per evento cardiovascolare.

I pazienti nei gruppi aggregati di canagliflozin (analisi combinata di canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e canagliflozin con titolazione verso l'alto da 100 mg a 300 mg) presentavano una percentuale inferiore di MACE rispetto al placebo: 2,69 rispetto a 3,15 pazienti per 100 pazienti/anno (Hazard Ratio [HR] dell'analisi aggregata: 0,86, IC al 95% [0,75, 0,97]).

Sulla base del grafico di Kaplan-Meier per la prima manifestazione di MACE, mostrato di seguito, la riduzione di MACE nel gruppo canagliflozin è stata osservata già alla Settimana 26 ed è stata mantenuta per tutta la restante parte dello studio (vedere Figura 1).

Figura 1: Tempo alla prima manifestazione di MACE

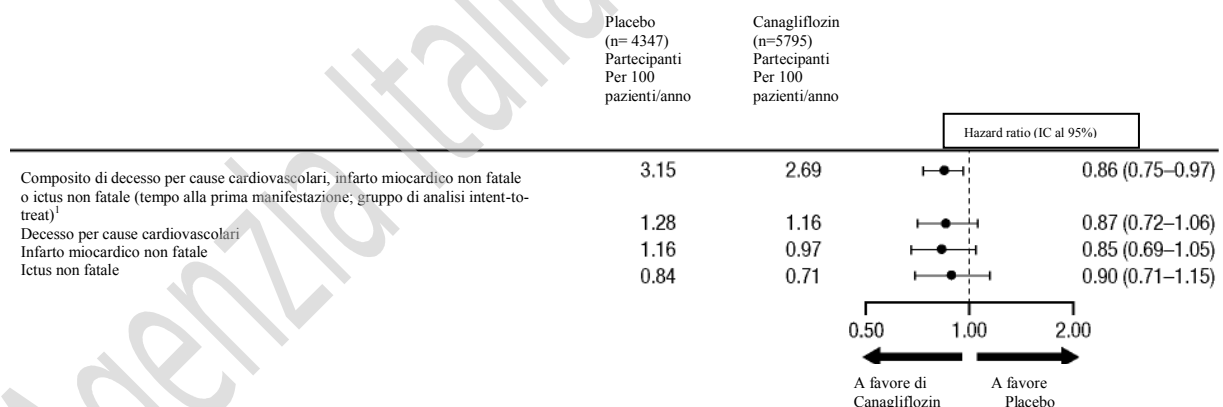


Soggetti	4347	4239	4153	4061	2942	1626	1240	1217	1187	1156	1120	1095	789	216
Placebo														
Cana	5795	5672	5566	5447	4343	2984	2555	2513	2460	2419	2363	2311	1661	448

I pazienti con eGFR da 30 a <60 ml/min/1,73 m² erano 2.011. I risultati MACE in questo sottogruppo erano coerenti con i risultati generali.

Ogni componente MACE ha contribuito positivamente all'endpoint composito complessivo, come mostrato nella Figura 2. I risultati per le dosi di canagliflozin 100 mg e 300 mg sono risultati coerenti con quelli dei gruppi a dose combinata.

Figura 2: Effetto del trattamento per l'endpoint composito primario e i suoi componenti



¹ valore P per superiorità (bilaterale) = 0,0158.

Mortalità per tutte le cause

Nel gruppo combinato canagliflozin, l'HR per tutte le cause di mortalità rispetto al placebo è stato di 0,87 (0,74, 1,01).

Insufficienza cardiaca che richiede il ricovero

Canagliflozin ha ridotto il rischio di ricovero a causa di insufficienza cardiaca rispetto al placebo (HR: 0,67, IC al 95% (0,52, 0,87)).

Endpoint renali

Nel Programma CANVAS, per il tempo necessario al primo evento di nefropatia valutato (raddoppiamento della creatinina sierica, necessità di terapia renale sostitutiva e morte renale), l'HR era 0,53 (IC 95%: 0,33, 0,84) per canagliflozin (0,15 eventi per 100 pazienti-anno) rispetto al placebo (0,28 eventi per 100 pazienti-anno). Inoltre, canagliflozin ha ridotto la progressione dell' albuminuria del 25,8% rispetto al placebo del 29,2% (HR: 0,73; IC 95%: 0,67, 0,79) in pazienti aventi al basale normo o micro albuminuria.

Popolazione pediatrica

L' Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con canagliflozin in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di canagliflozin è essenzialmente simile nei soggetti sani e nei pazienti con diabete di tipo 2. Dopo somministrazione orale di una singola dose di 100 mg e 300 mg in soggetti sani, canagliflozin è stato rapidamente assorbito, raggiungendo la concentrazione plasmatica di picco (T_{max} mediana) 1-2 ore post-dose. C_{max} plasmatica ed AUC di canagliflozin aumentano in maniera proporzionale alla dose nel range da 50 a 300 mg. L'emivita terminale apparente ($t_{1/2}$) (espressa come media \pm deviazione standard) era di $10,6 \pm 2,13$ ore e di $13,1 \pm 3,28$ ore per le dosi di 100 e 300 mg, rispettivamente. Lo *steady-state* è stato raggiunto dopo 4-5 giorni con la mono-somministrazione giornaliera di canagliflozin da 100 a 300 mg. Canagliflozin non mostra una farmacocinetica tempo-dipendente e l'accumulo plasmatico arriva al 36% dopo dosi multiple di 100 mg e 300 mg.

Assorbimento

La biodisponibilità media assoluta di canagliflozin è approssimativamente del 65%. La co-somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi non ha effetto sulla farmacocinetica di canagliflozin; pertanto, Invokana può essere assunto con o senza il cibo. Tuttavia, dato il suo potenziale di ridurre le escursioni di glicemia postprandiale grazie all'assorbimento intestinale ritardato del glucosio, si raccomanda di assumere Invokana prima del primo pasto della giornata (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione di canagliflozin allo *steady-state* dopo una singola infusione endovenosa in soggetti sani era di 83,5 litri, suggerendo una vasta distribuzione nei tessuti. Canagliflozin si lega in modo importante alle proteine plasmatiche (99%), principalmente all'albumina. Il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni plasmatiche di canagliflozin. Il legame alle proteine plasmatiche non è alterato in modo significativo nei pazienti con compromissione renale o epatica.

Biotrasformazione

La *O*-glucuronidazione è la principale via metabolica di eliminazione di canagliflozin, operata principalmente da UGT1A9 e UGT2B4 che producono due metaboliti inattivi *O*-glucuronidati. Nell'uomo il metabolismo di canagliflozin mediato dal CYP3A4 (ossidativo) è minimo (circa il 7%).

Negli studi *in vitro*, canagliflozin non ha inibito i citocromi P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, o CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, nè indotto CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 a concentrazioni maggiori di quelle terapeutiche. Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti sul CYP3A4 *in vivo* (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

Dopo una singola dose orale di [14 C] canagliflozin nei soggetti sani, il 41,5%, 7,0% e 3,2% della dose radioattiva somministrata è stata ritrovata nelle feci rispettivamente come canagliflozin, un metabolita idrossilato e un metabolita *O*-glucuronide. La circolazione enteroepatica di canagliflozin è trascurabile.

Circa il 33% della dose radioattiva somministrata è stata escreta nell'urina, principalmente come metaboliti *O*-glucuronide (30,5%). Meno dell'1% della dose è escreto come canagliflozin immodificato nell'urina. La clearance renale di canagliflozin 100 e 300 mg va da 1,30 mL/min a 1,55 mL/min.

Canagliflozin è una sostanza a lenta eliminazione, con una clearance sistemica media di circa 192 mL/min dopo somministrazione endovenosa nei soggetti sani.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Uno studio in aperto a singola dose ha valutato la farmacocinetica di canagliflozin 200 mg nei soggetti con vari gradi di compromissione renale (classificato in base alla CrCl con l'equazione di Cockcroft-Gault) in confronto a soggetti sani. Lo studio includeva 8 soggetti con funzione renale normale (CrCl \geq 80 mL/min), 8 soggetti con insufficienza renale lieve (CrCl da 50 mL/min a $<$ 80 mL/min), 8 soggetti con compromissione renale moderata (CrCl da 30 a $<$ 50 mL/min), 8 soggetti con insufficienza renale grave (CrCl $<$ 30 mL/min) e anche 8 soggetti con ESRD in emodialisi.

La C_{max} di canagliflozin è risultata moderatamente aumentata del 13%, 29% e 29% rispettivamente nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata e grave, ma non nei soggetti emodializzati. Rispetto ai soggetti sani, l'AUC plasmatica di canagliflozin era aumentata di circa il 17%, 63% e 50% rispettivamente nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata e grave, ma era simile per i soggetti ESRD e i soggetti sani.

La rimozione di canagliflozin con emodialisi è trascurabile.

Compromissione epatica

Rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale, i rapporti delle medie geometriche per C_{max} e AUC_{∞} di canagliflozin erano del 107% e 110% nei soggetti in classe Child-Pugh A (compromissione epatica lieve) e del 96% e 111% nei soggetti in classe Child-Pugh B (compromissione epatica moderata) dopo somministrazione di una singola dose di 300 mg di canagliflozin.

Queste differenze non sono considerate clinicamente significative. Non c'è esperienza clinica nei pazienti con compromissione epatica di classe Child-Pugh C (grave).

Pazienti anziani (\geq 65 anni)

In base a un'analisi di farmacocinetica di popolazione, l'età non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di canagliflozin (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Pazienti pediatrici

Uno studio di fase 1 su popolazione in età pediatrica ha esaminato la farmacocinetica e la farmacodinamica di canagliflozin nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 10 e 18 anni con diabete di tipo 2. Le risposte farmacocinetiche e farmacodinamiche osservate sono risultate in linea con quelle riscontrate nei soggetti adulti.

Altre popolazioni speciali

Farmacogenetica

Sia UGT1A9 e UGT2B4 sono soggetti a polimorfismi genetici. In una analisi aggregata di dati clinici, è stato osservato un aumento dell'AUC di canagliflozin del 26% nei portatori di UGT1A9*1/*3 e del 18% nei portatori di UGT2B4*2/*2. Non ci si aspetta che questi aumenti dell'esposizione di canagliflozin siano clinicamente rilevanti. L'effetto sugli omozigoti (UGT1A9*3/*3, frequenza $<$ 0,1%) è probabilmente più marcato ma non è stato studiato.

Genere, razza/etnia o indice di massa corporea non hanno avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di canagliflozin in un'analisi di farmacocinetica di popolazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Canagliflozin non ha mostrato effetti sulla fertilità e sullo sviluppo iniziale dell'embrione nei ratti esposti a dosi fino a 19 volte superiori alla dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD, Maximum Recommend Human Dose).

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti, sono stati osservati dei ritardi nell'ossificazione delle ossa del metatarso ad esposizioni sistemiche 73 volte e 19 volte più alte rispetto l'esposizione clinica alle dosi di 100 mg e 300 mg. Non è noto se i ritardi dell'ossificazione possono essere attribuiti agli effetti di canagliflozin sull'omeostasi del calcio osservati nei ratti adulti. I ritardi nell'ossificazione sono stati osservati anche per la combinazione di canagliflozin e metformina, che erano più rilevanti rispetto alla sola metformina alle esposizioni di canagliflozin 43 volte e 12 volte più alte rispetto l'esposizione clinica alle dosi di 100 mg e 300 mg.

In uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale, canagliflozin somministrato in ratti femmina dal giorno 6 di gestazione al giorno 20 di allattamento ha provocato aumenti di peso corporeo nella prole maschile e femminile a dosi tossiche per le madri > 30 mg/kg/die (esposizioni a canagliflozin $\geq 5,9$ volte superiori a quella della MRHD). La tossicità materna era limitata a una diminuita crescita del peso corporeo.

Uno studio condotto sui ratti giovani, ai quali è stato somministrato canagliflozin dal giorno 1 al giorno 90 postnatale, non ha mostrato un aumento della sensibilità rispetto agli effetti osservati nei ratti adulti. Tuttavia, è stata osservata la dilatazione delle pelvi renali con un livello senza effetti avversi osservabili (NOEL) ad esposizioni, rispettivamente, 2,4 volte e 0,6 volte l'esposizione clinica alle dosi di 100 mg e 300 mg, e non vi è stata inversione completa entro il periodo di recupero di circa un mese. Riscontri renali persistenti nei ratti giovani possono essere probabilmente attribuiti alla ridotta capacità del rene sviluppato del ratto a gestire gli aumentati volumi di urina dovuti a canagliflozin, in quanto la maturazione funzionale del rene del ratto continua attraverso le 6 settimane di età.

In uno studio di 2 anni, canagliflozin non ha aumentato l'incidenza di tumori in topi maschi e femmine alle dosi di 10, 30 e 100 mg/kg. La dose più alta di 100 mg/kg, ha causato un'AUC fino a 14 volte quella dopo esposizione alla dose clinica di 300 mg. Canagliflozin ha aumentato l'incidenza di tumori nelle cellule di Leydig testicolari nei ratti maschi a tutte le dosi testate (10, 30 e 100 mg/kg); la dose più bassa, di 10 mg/kg, ha prodotto un'AUC di circa 1,5 volte l'esposizione alla dose clinica di 300 mg. Dosi alte di canagliflozin (100 mg/kg) in ratti maschi e femmine ha aumentato l'incidenza di feocromocitomi e tumori renali tubulari. La NOEL di 30 mg/kg/die per feocromocitomi e tumori renali tubulari è circa 4,5 volte l'AUC dopo esposizione alla dose clinica giornaliera di 300 mg. Sulla base degli studi preclinici e clinici meccanicistici, i tumori alle cellule di Leydig, quelli renali tubulari e il feocromocitoma sono considerati ratto-specifici. I tumori renali tubulari e i feocromocitomi indotti da canagliflozin nei ratti sembrano essere causati da malassorbimento dei carboidrati in conseguenza dell'attività inibitoria intestinale su SGLT1 da parte di canagliflozin nell'intestino dei ratti; gli studi clinici meccanicistici non hanno dimostrato malassorbimento dei carboidrati nell'uomo a dosi di canagliflozin fino a 2 volte la dose massima clinicamente raccomandata. I tumori alle cellule di Leydig sono associati ad un aumento dell'ormone luteinizzante (LH), che è un meccanismo noto di formazione del tumore a cellule di Leydig nel ratto. In uno studio clinico di 12 settimane non c'è stato incremento di LH non stimolato nei pazienti di sesso maschile trattati con canagliflozin.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio
Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Invokana 100 mg compresse rivestite con film
Alcol polivinilico
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Talco
Ossido di ferro giallo (E172)

Invokana 300 mg compresse rivestite con film
Alcol polivinilico
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister perforati contenenti una dose unitaria in polivinil cloruro/alluminio (PVC/Al).
Confezioni da 10x1, 30x1, 90x1, e 100x1 compresse rivestite.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Invokana 100 mg compresse rivestite con film

EU/1/13/884/001 (10 compresse rivestite con film)

EU/1/13/884/002 (30 compresse rivestite con film)

EU/1/13/884/003 (90 compresse rivestite con film)

EU/1/13/884/004 (100 compresse rivestite con film)

Invokana 300 mg compresse rivestite con film

EU/1/13/884/005 (10 compresse rivestite con film)

EU/1/13/884/006 (30 compresse rivestite con film)

EU/1/13/884/007 (90 compresse rivestite con film)

EU/1/13/884/008 (100 compresse rivestite con film)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 15 Novembre 2013

Data dell'ultimo rinnovo: 26 Luglio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Janssen-Cilag S.p.A.
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'Articolo 107 quater, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).