

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

PrINVOKAMET®

comprimés de canagliflozine et de chlorhydrate de metformine
(canagliflozine (sous forme de canagliflozine anhydre) et chlorhydrate de metformine)

50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/500 mg, 150 mg/850 mg et
150 mg/1 000 mg

Code ATC: A10BD16

Autres hypoglycémifiants oraux, excluant les insulines

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario)
M3C 1L9

www.janssen.com/canada

Numéro de contrôle de la présentation : 232307

Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2020 Janssen Inc.

Date de préparation :
1^{er} juin 2016

Date de révision :
18 août 2020

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	18
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	39
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	44
SURDOSAGE.....	46
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	47
CONSERVATION ET STABILITÉ	55
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	55
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	55
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	57
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	57
ESSAIS CLINIQUES	58
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	79
TOXICOLOGIE	82
RÉFÉRENCES	86
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	87

Pr**INVOKAMET**[®]

comprimés de canagliflozine et de chlorhydrate de metformine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

Remarque : pour obtenir des renseignements supplémentaires sur la canagliflozine et le chlorhydrate de metformine, consulter les monographies de produits individuelles.

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et dosage	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés Canagliflozine (sous forme anhydre) / chlorhydrate de metformine à 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/500 mg, 150 mg/850 mg, 150 mg/1 000 mg	Pour obtenir une liste complète, consultez la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

INVOKAMET[®] (canagliflozine et chlorhydrate de metformine) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2 dont le contrôle de la glycémie était inadéquat avec :

- la metformine;
- une sulfonylurée en association avec la metformine;
- la pioglitazone en association avec la metformine;
- l'insuline en association avec la metformine;

ou chez les patients déjà traités et contrôlant leur glycémie avec :

- la metformine et la canagliflozine en comprimés distincts;
- une sulfonylurée en association avec la metformine et la canagliflozine en comprimés distincts;
- la pioglitazone en association avec la metformine et la canagliflozine en comprimés distincts;
- l'insuline en association avec la metformine et la canagliflozine en comprimés distincts.

Personnes âgées

Les patients âgés de 65 ans et plus ont présenté une fréquence accrue d'effets indésirables liés à une baisse du volume intravasculaire avec la canagliflozine y compris l'hypotension, les étourdissements orthostatiques, l'hypotension orthostatique, la syncope et la déshydratation. Ces effets indésirables étaient plus fréquents chez les patients âgés de 75 ans et plus, et chez ceux prenant une dose quotidienne de 300 mg (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Par rapport au placebo, des réductions plus faibles du taux d'HbA_{1C} ont été observées avec la canagliflozine chez les patients âgés de 65 ans et plus, comparativement aux patients plus jeunes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**). Un traitement par INVOKAMET[®] peut diminuer la fonction rénale. La metformine est éliminée par les reins; le risque d'effets indésirables graves associés au médicament est donc plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est altérée. INVOKAMET[®] doit être utilisé avec prudence à mesure que le patient vieillit. La posologie d'INVOKAMET[®] doit être ajustée en tenant compte de la fonction rénale. Une évaluation régulière de la fonction rénale est nécessaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'INVOKAMET[®] n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans. INVOKAMET[®] ne doit donc pas être utilisé dans cette population.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à la canagliflozine ou la metformine, ou à l'un des composants de la préparation ou de son contenant. Pour obtenir une liste complète, voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Taux de créatinine sérique excédant la limite supérieure de la normale ou fonction rénale inconnue, ou néphropathie ou insuffisance rénale, par exemple évoquée par une créatininémie $\geq 136 \mu\text{mol/L}$ (hommes), $\geq 124 \mu\text{mol/L}$ (femmes) ou une clairance anormale de la créatinine ($< 60 \text{ mL/min}$), qui peuvent être causées par des affections comme le collapsus cardiovasculaire (choc), l'infarctus du myocarde aigu et la septicémie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Acidose métabolique aiguë ou chronique, y compris acidocétose diabétique, avec ou sans coma, antécédents d'acidocétose diabétique avec ou sans coma, antécédents d'acidose lactique, peu importe les facteurs déclenchants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Diabète instable et/ou insulino-dépendant (type 1).
- Consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique.
- Insuffisance hépatique grave puisque celle-ci a été associée à certains cas d'acidose lactique. INVOKAMET[®] (canagliflozine et chlorhydrate de metformine) ne doit pas être

utilisé chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant une maladie hépatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique**).

- Collapsus cardiovasculaire et états pathologiques accompagnés d'une hypoxémie, comme l'insuffisance cardiorespiratoire, qui sont souvent associés à une hyperlactacidémie.
- État de stress, par exemple infections graves, traumatismes ou intervention chirurgicale et phase de rétablissement qui s'ensuit.
- Déshydratation grave.
- Pendant la grossesse et l'allaitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).
- Période entourant l'administration de produits de contraste iodés, étant donné que le recours à ces produits peut entraîner une altération aiguë de la fonction rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Acidose lactique

- L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, pouvant survenir après une accumulation de metformine pendant le traitement par INVOKAMET[®] (canagliflozine et chlorhydrate de metformine) (voir **Système endocrinien/métabolisme, Acidose lactique**).
- Il faut mettre en garde les patients contre une consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique, pendant le traitement par INVOKAMET[®], puisque l'alcool potentialise l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir **Système endocrinien/métabolisme, Acidose lactique**).

Acidocétose diabétique

- Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation en urgence, ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par la canagliflozine ou par d'autres inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), au cours d'essais cliniques et après commercialisation de ces produits. Des cas mortels d'acidocétose diabétique ont été signalés chez des patients sous canagliflozine. Un certain nombre de ces cas étaient atypiques avec des valeurs glycémiques inférieures à 13,9 mmol/L (250 mg/dL) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).
- Le risque d'acidocétose diabétique doit être envisagé en cas d'apparition de symptômes non spécifiques tels que difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleurs abdominales, confusion, anorexie, soif excessive et fatigue ou somnolence inhabituelle. Si ces symptômes apparaissent, et ce, indépendamment du taux de glucose sanguin, le traitement par INVOKAMET[®] doit être immédiatement **arrêté et une acidocétose**

diabétique doit immédiatement être recherchée chez ces patients.

- INVOKAMET[®] ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique ou chez les patients ayant des antécédents d'acidocétose diabétique.
- INVOKAMET[®] n'est pas indiqué, et ne doit pas être utilisé, chez les patients atteints de diabète de type 1.
- Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Systeme endocrinien/métabolisme**.

Amputation d'un membre inférieur

- Un risque plus élevé d'amputation d'un membre inférieur associé à l'emploi de la canagliflozine comparativement au placebo a été observé dans le cadre de CANVAS (5,9 vs 2,8 amputations par 1 000 années-patients) et CANVAS-R (7,5 vs 4,2 amputations par 1 000 années-patients), deux essais de grande envergure, randomisés et contrôlés par placebo menés chez des patients atteints de diabète de type 2 qui avaient une maladie cardiovasculaire avérée ou qui étaient à risque de maladie cardiovasculaire.
- Les amputations les plus fréquentes ont été des amputations de l'orteil et du métatarse; toutefois, des amputations de la jambe ont également été observées. Certains patients ont subi plus d'une amputation, touchant, dans certains cas, les deux membres.
- Avant d'instaurer le traitement par INVOKAMET[®], il faut tenir compte des facteurs pouvant accroître le risque d'amputation, tels que des antécédents d'amputation, de maladie vasculaire périphérique, de neuropathie et de pied diabétique.
- Surveiller les patients recevant INVOKAMET[®] pour déceler une infection, l'apparition d'une douleur ou d'une sensibilité ainsi que des plaies ou des ulcères aux membres inférieurs, et cesser l'administration d'INVOKAMET[®] si de telles complications surviennent.
- Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**.

Appareil cardiovasculaire

Canagliflozine

Amputation d'un membre inférieur

Un risque plus élevé d'amputation d'un membre inférieur associé à l'emploi de la canagliflozine comparativement au placebo a été observé dans le cadre de CANVAS (5,9 vs 2,8 amputations par 1 000 années-patients) et CANVAS-R (7,5 vs 4,2 amputations par 1 000 années-patients), deux essais de grande envergure, randomisés et contrôlés par placebo menés chez des patients atteints de diabète de type 2 qui avaient une maladie cardiovasculaire avérée ou qui étaient à risque de maladie cardiovasculaire. Le risque d'amputation d'un membre inférieur a été observé tant avec le schéma posologique à 100 mg une fois par jour qu'avec celui à 300 mg une fois par jour. Les données d'amputations des études CANVAS et CANVAS-R sont présentées au Tableau 6 et au Tableau 7, respectivement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Les amputations les plus fréquentes ont été celles de l'orteil et du métatarse (99 des 140 patients traités par la canagliflozine ayant subi des amputations au cours des deux essais); toutefois, des amputations de la jambe, en dessous et au-dessus du genou, ont également été observées (41 des 140 patients traités par la canagliflozine ayant subi des amputations au cours des deux essais). Certains patients ont subi plus d'une amputation, touchant les deux membres inférieurs dans certains cas. Les infections d'un membre inférieur, la gangrène et le pied diabétique ont été les

complications médicales ayant le plus fréquemment précipité le recours à une amputation. Le risque d'amputation a été le plus élevé chez les patients qui avaient déjà des antécédents d'amputation, de maladie vasculaire périphérique et de neuropathie.

Avant d'instaurer le traitement par INVOKAMET[®], il faut tenir compte des facteurs pouvant prédisposer au recours à une amputation, tels que des antécédents d'amputation, de maladie vasculaire périphérique, de neuropathie et de pied diabétique. Il convient de conseiller les patients quant à l'importance des soins préventifs réguliers des pieds et d'une hydratation adéquate. Il faut surveiller les patients recevant INVOKAMET[®] pour déceler les signes et symptômes d'une infection (y compris une ostéomyélite), l'apparition d'une douleur ou d'une sensibilité ainsi que des plaies ou des ulcères aux membres inférieurs, et cesser l'administration d'INVOKAMET[®] si de telles complications surviennent.

Baisse du volume intravasculaire

En raison de son mécanisme d'action, la canagliflozine augmente l'excrétion urinaire du glucose et induit une diurèse osmotique pouvant entraîner une diminution du volume intravasculaire. Les patients plus susceptibles de présenter des effets indésirables liés à une baisse du volume intravasculaire (p. ex. étourdissements orthostatiques, hypotension orthostatique, hypotension ou insuffisance rénale) comprennent les patients âgés, les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, les patients qui prennent des diurétiques de l'anse ou des médicaments qui perturbent le système rénine-angiotensine-aldostérone (p. ex. inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ECA], antagonistes des récepteurs de l'angiotensine [ARA]) et les patients dont la tension artérielle systolique est basse (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Avant d'instaurer un traitement par INVOKAMET[®] chez les patients qui présentent au moins une de ces caractéristiques, l'état volémique doit être évalué et toute déplétion volémique corrigée. La prudence s'impose également chez les patients pour qui une chute tensionnelle pourrait poser un risque, tels les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire connue. Après avoir entrepris le traitement, on doit surveiller la survenue de signes et de symptômes de déplétion volémique. Il faut conseiller aux patients de signaler tout symptôme lié à une baisse du volume intravasculaire.

Au cours d'études cliniques contrôlées par placebo portant sur la canagliflozine, une augmentation des effets indésirables liés à une baisse du volume intravasculaire a été observée plus souvent avec la dose de 300 mg de canagliflozine et ces effets indésirables sont survenus plus fréquemment durant les trois premiers mois de traitement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

INVOKAMET[®] n'est pas recommandé chez les patients qui prennent des diurétiques de l'anse (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) ou qui présentent une déplétion volémique.

Au cas où une affection intercurrente (comme une maladie gastro-intestinale) entraînerait une déplétion volémique, il est recommandé de surveiller de près l'état volémique (p. ex. examen physique, mesure de la tension artérielle, épreuves de laboratoire dont des tests de la fonction rénale) et le taux sérique d'électrolytes. Dans le cas d'une déplétion volémique, il faut envisager d'interrompre temporairement le traitement par INVOKAMET[®] jusqu'à ce que le problème soit corrigé, et de surveiller la glycémie plus souvent.

Metformine

États hypoxiques

Le collapsus cardiovasculaire (choc), peu importe la cause (p. ex., l'insuffisance cardiaque congestive aiguë, l'infarctus aigu du myocarde et d'autres affections caractérisées par l'hypoxémie), a été lié à l'acidose lactique et peut aussi entraîner une urémie extra-rénale. En présence de tels événements chez les patients prenant INVOKAMET[®], le médicament doit être arrêté immédiatement.

Système endocrinien/métabolisme

Canagliflozine

Acidocétose diabétique

Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation en urgence, ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par des inhibiteurs du SGLT2, y compris la canagliflozine, au cours d'essais cliniques et après commercialisation de ces produits. Des cas mortels d'acidocétose diabétique ont été signalés chez des patients sous canagliflozine. Dans un certain nombre de cas signalés, la présentation de l'affection était atypique avec des valeurs glycémiques inférieures à 13,9 mmol/L (250 mg/dL) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

INVOKAMET[®] ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1. Le diagnostic de diabète de type 2 doit par conséquent être confirmé avant d'instaurer le traitement par INVOKAMET[®].

INVOKAMET[®] n'est pas indiqué, et ne doit pas être utilisé, pour le traitement de l'acidocétose diabétique ou chez les patients ayant des antécédents d'acidocétose diabétique.

Une acidocétose doit être recherchée chez les patients atteints de diabète de type 2 traités par INVOKAMET[®] qui présentent des signes et des symptômes correspondant à une acidose métabolique sévère, et ce, indépendamment des taux de glucose sanguin, car l'acidocétose associée au traitement par canagliflozine peut être présente même si les taux de glucose sanguin sont inférieurs à 13,9 mmol/L (250 mg/dL).

Le risque d'acidocétose diabétique doit être envisagé en cas de symptômes non spécifiques tels que difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleurs abdominales, confusion, anorexie, soif excessive et fatigue ou somnolence inhabituelle.

Si de tels symptômes apparaissent, indépendamment de la glycémie, le traitement par INVOKAMET[®] doit être immédiatement arrêté, une acidocétose diabétique doit être immédiatement recherchée chez les patients et un traitement doit être rapidement instauré.

Il a été montré que les inhibiteurs du SGLT2 augmentaient le taux sanguin de cétones chez les sujets participant aux essais cliniques. Les conditions qui peuvent précipiter l'acidocétose diabétique pendant la prise d'INVOKAMET[®] comprennent : les patients ayant un régime très faible en glucides (car l'association pourrait accroître la production de cétones par l'organisme);

les patients avec des conditions qui entraînent une prise alimentaire réduite ou une déshydratation sévère; les patients avec des besoins accrus en insuline en raison d'une maladie aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'un abus d'alcool; les patients avec une réserve fonctionnelle faible en cellules bêta (p. ex. patients atteints de diabète de type 2 présentant un taux faible de peptides C ou d'un diabète auto-immun latent de l'adulte); des troubles pancréatiques indiquant une carence en insuline (p. ex. diabète de type 1, des antécédents de pancréatite ou de chirurgie pancréatique); une réduction de la dose d'insuline (y compris une défaillance de la pompe à insuline); et les patients avec des antécédents d'acidocétose. Ces patients doivent être étroitement surveillés. La prudence est aussi de mise lors de la réduction de la dose d'insuline chez les patients ayant besoin d'insuline (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Il faut interrompre temporairement le traitement par INVOKAMET[®] chez les patients atteints du diabète de type 2 qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales majeures ou qui vont faire l'objet d'interventions chirurgicales programmées, et chez les patients qui sont hospitalisés pour des infections graves ou des maladies aiguës graves. Chez ces patients, il est également recommandé de surveiller la survenue d'une acidocétose diabétique même si le traitement par INVOKAMET[®] a été interrompu ou abandonné. Il faut s'assurer qu'il n'existe plus de facteurs de risques d'acidocétose avant de reprendre le traitement par INVOKAMET[®].

Il faut expliquer aux patients les signes et symptômes de l'acidocétose et les informer que si ces signes et symptômes surviennent, ils doivent arrêter le traitement par INVOKAMET[®] et obtenir immédiatement des soins médicaux.

Hypoglycémie dans le cadre d'un traitement d'appoint à d'autres antihyperglycémiantes

Lorsque la canagliflozine a été utilisée en traitement d'appoint à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (p. ex. une sulfonylurée), une augmentation du nombre d'épisodes d'hypoglycémie a été observée comparativement au nombre observé avec un placebo. Par conséquent, une diminution de la dose d'insuline ou du sécrétagogue de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Hausses des lipoprotéines de faible densité (C-LDL)

Des hausses du taux de C-LDL proportionnelles à la dose sont observées au cours d'un traitement par la canagliflozine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Les taux de C-LDL doivent être surveillés.

Metformine

Hypoglycémie

L'hypoglycémie ne se produit pas chez les patients qui prennent la metformine en monothérapie dans des circonstances normales, mais pourrait survenir si l'apport calorique est insuffisant, si les patients se livrent à des exercices épuisants sans s'assurer d'un apport calorique supplémentaire ou durant l'utilisation concomitante d'autres hypoglycémiantes ou d'éthanol.

Les patients âgés, affaiblis ou souffrant de malnutrition et ceux qui souffrent d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire ou d'une intoxication à l'alcool sont particulièrement sensibles

aux effets hypoglycémisants. Il peut être difficile de reconnaître l'hypoglycémie chez les personnes âgées et les personnes qui prennent des bêta-bloquants.

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, pouvant survenir à la suite de l'accumulation de metformine pendant le traitement par INVOKAMET®; cette complication, lorsqu'elle survient, entraîne la mort dans environ 50 % des cas. Elle peut également survenir en association avec un certain nombre d'états physiopathologiques, y compris le diabète, ou de tout état caractérisé par une hypoxémie et une hypoperfusion tissulaires notables. L'acidose lactique se caractérise par l'augmentation de la concentration sanguine de lactate (> 5 mmol/L), la diminution du pH sanguin, le déséquilibre électrolytique comportant une augmentation de la valeur du trou anionique et l'augmentation du rapport lactate/pyruvate. Quand l'emploi de metformine est mis en cause, la concentration plasmatique de ce médicament se révèle généralement supérieure à 5 µg/mL.

Chez les patients qui reçoivent du chlorhydrate de metformine, la fréquence signalée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1 000 années-patients, et environ 0,015 décès par 1 000 années-patients). Les cas rapportés ont principalement touché des patients atteints de diabète ayant une insuffisance rénale significative, y compris néphropathie et hypoperfusion rénale intrinsèques, souvent associée à des troubles médicaux ou chirurgicaux intercurrents multiples et à l'emploi concomitant de multiples médicaments. Le risque d'acidose lactique est plus élevé chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement pharmacologique, surtout lorsque l'insuffisance est aiguë ou instable et entraîne un risque d'hypoperfusion ou d'hypoxémie. Chez les patients âgés, la fonction rénale doit être surveillée de près pendant le traitement. Il ne faut pas entreprendre un traitement par INVOKAMET® chez les patients de 80 ans et plus, à moins que la mesure de la clairance de la créatinine ne démontre que la fonction rénale n'est pas diminuée, étant donné que ces patients sont plus susceptibles de souffrir d'acidose lactique. Le risque d'acidose lactique augmente avec la gravité du dysfonctionnement rénal et l'âge du patient. Chez les patients qui reçoivent de la metformine, ce risque peut toutefois être considérablement atténué par une surveillance régulière de la fonction rénale et par l'emploi de la dose efficace la plus faible du médicament. De plus, il faut interrompre sans délai l'administration d'INVOKAMET® en présence de toute affection associée à une hypoxémie, à une déshydratation ou à un sepsis. Comme l'atteinte fonctionnelle hépatique peut se traduire par une diminution marquée de la capacité d'éliminer le lactate, il faut éviter d'administrer INVOKAMET® en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire évoquant une telle affection. Il faut conseiller aux patients qui reçoivent de la metformine (chlorhydrate de metformine) d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool accentue les effets du chlorhydrate de metformine sur le métabolisme du lactate. En outre, il faut interrompre temporairement la prise d'INVOKAMET® avant tout examen radiologique avec injection intravasculaire de produit de contraste et avant toute intervention chirurgicale.

L'installation de l'acidose lactique est souvent discrète et s'accompagne seulement de symptômes non spécifiques comme des malaises, des myalgies, une détresse respiratoire, une somnolence accrue et une détresse abdominale non spécifique. Une acidose plus marquée peut être associée à une hypothermie, une hypotension artérielle et des bradyarythmies réfractaires. Le patient et son médecin doivent être conscients de la gravité potentielle de tels symptômes, et le patient doit savoir qu'il doit immédiatement aviser son médecin de la survenue de ces

symptômes. Il faut arrêter l'administration d'INVOKAMET[®] jusqu'à ce que la situation ait été éclaircie. Le dosage des électrolytes sériques, des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin et le dosage du lactate, voire de la metformine sanguine, peuvent être utiles dans ces circonstances. Une fois le traitement par la metformine bien établi, peu importe à quelle dose, il est peu probable que les symptômes gastro-intestinaux, fréquents au début du traitement, soient liés au médicament. L'apparition plus tardive des symptômes gastro-intestinaux peut être due à une acidose lactique ou à une autre affection grave. Chez les patients traités par la metformine, la présence d'une concentration plasmatique de lactate à jeun dépassant la limite supérieure de la normale, mais inférieure à 5 mmol/L, ne témoigne pas nécessairement d'une acidose lactique imminente et peut être imputable à d'autres causes, notamment à une maîtrise inadéquate du diabète, à l'obésité, à une activité physique vigoureuse ou à des problèmes techniques relatifs au traitement de l'échantillon. En l'absence de signes d'acidocétose (cétonurie ou cétonémie), la présence d'une acidose métabolique chez tout patient atteint de diabète doit faire soupçonner celle d'une acidose lactique.

L'acidose lactique constitue une urgence médicale qui exige un traitement en milieu hospitalier. Il faut sans tarder interrompre la prise d'INVOKAMET[®] et appliquer les mesures de soutien générales en présence d'acidose lactique. Comme le chlorhydrate de metformine est dialysable (la vitesse d'élimination atteignant 170 mL/min dans des circonstances hémodynamiques favorables), il est recommandé de recourir sans délai à l'hémodialyse afin de corriger l'acidose et d'éliminer la metformine accumulée.

Les médecins doivent expliquer aux patients comment reconnaître les symptômes pouvant indiquer la présence d'une acidose lactique. En cas d'acidose de tout type, il faut immédiatement arrêter la prise d'INVOKAMET[®] et hospitaliser le patient sans tarder.

Modification de l'état clinique du patient dont le diabète de type 2 était auparavant contrôlé

En présence d'anomalies des paramètres biologiques ou d'affection clinique (surtout si la maladie est vague et mal définie) touchant un patient atteint de diabète de type 2 auparavant bien contrôlé avec INVOKAMET[®], on doit chercher sans délai les signes d'une acidocétose ou d'une acidose lactique. L'évaluation doit comprendre le dosage sérique des électrolytes et des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin ainsi que les concentrations sanguines du lactate, du pyruvate et de la metformine. En présence de tout type d'acidose, il faut interrompre l'administration d'INVOKAMET[®] immédiatement et appliquer des mesures correctives appropriées.

Perte du contrôle de la glycémie

Lorsqu'un patient dont la glycémie est stabilisée sous tout traitement antidiabétique subit un stress comme une fièvre, un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale, une perte temporaire du contrôle de la glycémie peut survenir. Dans un tel cas, il peut s'avérer nécessaire d'interrompre la prise d'INVOKAMET[®] et d'administrer temporairement de l'insuline. Le traitement par INVOKAMET[®] pourra être repris une fois l'épisode aigu terminé.

Taux de vitamine B12

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés d'une durée de 29 semaines sur la metformine, on a observé une baisse sous la normale de la concentration sérique de vitamine B12, auparavant normale, chez environ 7 % des patients, sans manifestations cliniques. Cependant, une telle

baisse, probablement imputable à une interférence de l'absorption de la vitamine par le facteur intrinsèque B12, est très rarement associée à l'anémie et semble être rapidement réversible à l'arrêt du traitement par la metformine ou avec la prise de suppléments de vitamine B12. Il est conseillé d'évaluer les paramètres hématologiques tous les ans, ainsi que d'explorer et de traiter toute anomalie apparente chez le patient qui prend la metformine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire**). Il semble que certaines personnes (dont l'apport en vitamine B12 ou en calcium est insuffisant ou qui absorbent mal l'une de ces substances) soient prédisposées à une baisse du taux de vitamine B12 sous la normale. La mesure de la concentration sérique de vitamine B12 est conseillée au moins tous les ans ou tous les deux ans chez les patients qui reçoivent un traitement de longue durée par INVOKAMET®.

Appareil génito-urinaire

Canagliflozine

Mycoses génitales

La canagliflozine augmente le risque de mycoses génitales, ce qui concorde avec le mécanisme d'action de ce médicament qui entraîne une augmentation du glucose urinaire. Les patients qui avaient des antécédents de mycoses génitales et les hommes non circoncis étaient plus susceptibles de présenter une telle infection (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Infections urinaires (dont urosepsis et pyélonéphrite)

Le traitement par la canagliflozine augmente le risque d'infections urinaires (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Des cas d'infections urinaires graves, dont urosepsis et pyélonéphrite, nécessitant l'hospitalisation des patients traités par la canagliflozine ont été signalés après la commercialisation du produit.

Gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale)

Des cas de fasciite nécrosante périnéale (gangrène de Fournier), une infection nécrosante rare mais grave, pouvant menacer le pronostic vital et nécessitant une intervention chirurgicale urgente, ont été signalés après commercialisation chez des patients de sexe masculin et féminin atteints de diabète sucré et recevant des inhibiteurs du SGLT-2 dont INVOKAMET®. L'évolution de certains cas graves a parfois entraîné une hospitalisation, de multiples interventions chirurgicales voire le décès.

Il faut évaluer la présence d'une fasciite nécrosante chez les patients traités par INVOKAMET® qui présentent une douleur ou une sensibilité, un érythème, ou un œdème de la région génitale ou périnéale associé ou non à de la fièvre ou à une sensation d'inconfort général. Si une fasciite nécrosante est suspectée, il faut arrêter le traitement par INVOKAMET® et instaurer rapidement un traitement de la fasciite (comprenant une antibiothérapie à large spectre et un débridement chirurgical le cas échéant).

Système hématopoïétique

Canagliflozine

Valeurs élevées d'hémoglobine et d'hématocrite

Le taux moyen d'hémoglobine et l'hématocrite moyen ont augmenté chez les patients sous canagliflozine, tout comme le nombre de patients avec des valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite anormalement élevées (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). INVOKAMET[®] doit être utilisé avec prudence chez les patients dont l'hématocrite est élevé.

Fonction hépatique

Metformine

INVOKAMET[®] est contre-indiqué en présence de signes cliniques ou de résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une hépatopathie (voir **CONTRE-INDICATIONS**). L'altération de la fonction hépatique a été liée à certains cas d'acidose lactique.

Système immunitaire

Hypersensibilité

Des réactions graves d'hypersensibilité, y compris angio-œdème et anaphylaxie, ont été signalées après commercialisation de la canagliflozine chez les patients traités par ce médicament. Si une réaction d'hypersensibilité est soupçonnée, il faut discontinuer INVOKAMET[®], évaluer les autres causes potentielles et instaurer un autre traitement antidiabétique (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Effets indésirables du médicament signalés après commercialisation**).

Musculosquelettiques

Canagliflozine

Un risque accru de fracture osseuse, apparaissant après seulement 12 semaines de traitement, a été observé chez des patients utilisant la canagliflozine dans l'étude CANVAS sur les effets cardiovasculaires. Il faut prendre en compte les facteurs contribuant au risque de fracture avant d'instaurer un traitement par la canagliflozine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Fractures osseuses**).

Considérations périopératoires

Metformine

Le traitement par INVOKAMET[®] doit être temporairement suspendu avant toute intervention chirurgicale (à l'exception des interventions légères n'exigeant pas de restriction de l'apport liquidien ou alimentaire). Le traitement par INVOKAMET[®] doit être interrompu deux jours avant l'intervention chirurgicale et être repris seulement lorsque le patient a recommencé à se nourrir et que le bon fonctionnement des reins a été confirmé.

Fonction rénale

Altération de la fonction rénale

Canagliflozine

La canagliflozine augmente la créatinine sérique et abaisse le DFGe de façon proportionnelle à la dose. Au cours des essais cliniques, des anomalies de la fonction rénale sont survenues après l'instauration d'un traitement par la canagliflozine. Après commercialisation, des cas d'atteinte rénale aiguë, y compris insuffisance rénale aiguë ou chute du DFGe, nécessitant parfois l'hospitalisation et la dialyse, ont été signalés peu de temps après l'instauration du traitement par la canagliflozine. Avant d'instaurer un traitement par INVOKAMET[®], il faut tenir compte des facteurs qui pourraient prédisposer les patients à une atteinte rénale aiguë, dont l'hypovolémie, l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance cardiaque congestive et la prise concomitante de médicaments (diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ECA], antagonistes des récepteurs de l'angiotensine [ARA], anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et EFFETS INDÉSIRABLES**). Un arrêt temporaire du traitement par INVOKAMET[®] est à envisager dans tout contexte d'apport réduit par voie orale (p. ex. maladie aiguë ou jeûne) ou de pertes de liquides (p. ex. maladie gastro-intestinale ou exposition à une chaleur excessive); il faut surveiller l'apparition de signes et symptômes d'atteinte rénale aiguë chez les patients. En cas d'atteinte rénale aiguë, il faut cesser d'administrer INVOKAMET[®] dans les plus brefs délais et instaurer un traitement.

Il faut évaluer la fonction rénale avant d'entreprendre un traitement par INVOKAMET[®] puis régulièrement par la suite. La surveillance plus fréquente de la fonction rénale est recommandée chez les patients dont le DFGe diminue et devient inférieur à 60 mL/min/1,73 m² après l'instauration du traitement.

Metformine

La metformine est excrétée par les reins, et le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente en parallèle avec la gravité du dysfonctionnement rénal. Ainsi, les patients dont les taux sériques de créatinine excèdent la limite supérieure de la normale pour leur âge ne doivent pas recevoir INVOKAMET[®]. Avant l'instauration du traitement par INVOKAMET[®], et tous les six mois par la suite, la fonction rénale doit être évaluée pour vérifier qu'elle se situe dans la fourchette normale.

Une altération de la fonction rénale survient le plus souvent chez les patients âgés et peut être asymptomatique. Une évaluation plus fréquente de la fonction rénale s'impose si l'on s'attend à l'installation d'un dysfonctionnement rénal, et le traitement par INVOKAMET[®] doit être interrompu en présence de signes d'atteinte rénale.

Une précaution particulière doit être prise dans les situations où la fonction rénale pourrait s'altérer, par exemple, lors de l'initiation d'un traitement antihypertenseur ou diurétique, ou au début d'un traitement avec un AINS.

Emploi concomitant de médicaments pouvant affecter la fonction rénale ou nuire à l'élimination de la metformine : Les médicaments concomitants qui peuvent altérer la fonction rénale ou entraîner un changement notable des paramètres hémodynamiques, ou encore nuire à l'élimination de la metformine, tels que les agents cationiques excrétés par sécrétion tubulaire au niveau du rein doivent être utilisés avec précaution (voir **INTERACTION MÉDICAMENTEUSES**).

Administration de produits de contraste iodés : L'injection intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner un dysfonctionnement rénal aigu et a été associée à l'installation d'une acidose lactique chez des patients sous metformine (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Par conséquent, il faut suspendre temporairement l'administration d'INVOKAMET[®] au moment ou avant de réaliser une telle injection et pendant les 48 heures qui suivent, pour ne reprendre le traitement qu'après une nouvelle évaluation de la fonction rénale et la confirmation du bon fonctionnement de l'appareil rénal.

Utilisation dans les cas d'insuffisance rénale : INVOKAMET[®] est contre-indiqué chez les patients ayant des taux de créatinine sérique au-dessus de la limite supérieure de la normale, comme indiqué par les taux de créatinine sérique $\geq 136 \mu\text{mol/L}$ (hommes) ou $\geq 124 \mu\text{mol/L}$ (femmes), ou dont la clairance de la créatinine est anormale ($< 60 \text{ mL/min}$).

Populations particulières

Femmes enceintes : INVOKAMET[®] est contre-indiqué pendant la grossesse (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes avec INVOKAMET[®] ou ses composés individuels; par conséquent, l'innocuité d'INVOKAMET[®] chez la femme enceinte n'est pas connue.

Canagliflozine

D'après les résultats d'études menées sur les rats, la canagliflozine perturberait le développement et la maturation des reins. Dans une étude menée auprès de jeunes rats, une augmentation du poids des reins, et une dilatation du bassin et des tubules rénaux étaient évidentes lors d'une exposition clinique égale ou supérieure à 0,5 fois la dose de 300 mg (voir **TOXICOLOGIE**).

Chlorhydrate de metformine

La metformine ne s'est pas révélée tératogène chez le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour, ou environ deux fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'être humain en fonction de la surface corporelle. La détermination des concentrations fœtales a mis en évidence une barrière placentaire partielle à la metformine. Étant donné que les études sur la reproduction animale ne reflètent pas toujours la réponse chez l'être humain, la metformine est contre-indiquée pendant la grossesse (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Femmes qui allaitent : INVOKAMET[®] est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Aucune étude n'a été conduite chez l'animal en lactation avec INVOKAMET[®] ou ses composés individuels.

Canagliflozine

On ignore si la canagliflozine est excrétée dans le lait maternel humain. Selon les données pharmacodynamiques et toxicologiques recueillies chez les animaux, la canagliflozine est

excrétée dans le lait des rates en lactation à un taux environ 1,4 fois supérieur à l'exposition systémique plasmatique. Les données sur les jeunes rats directement exposés à la canagliflozine ont montré un risque de lésions rénales (dilatation pyélique et tubulaire) durant la maturation.

Metformine

Les études chez les rates en lactation montrent que la metformine est excrétée dans le lait et atteint des taux comparables aux taux plasmatiques. La metformine est excrétée dans le lait maternel humain.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité d'INVOKAMET[®] n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. INVOKAMET[®] ne doit donc pas être utilisé chez ces patients.

Personnes âgées : La metformine est excrétée par le rein. INVOKAMET[®] est associé à une réduction de la fonction rénale et doit être utilisé avec prudence à mesure que le patient vieillit étant donné que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter un ralentissement de la fonction rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Fonction rénale** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Personnes âgées**).

Canagliflozine

Dans le cadre de neuf études cliniques portant sur la canagliflozine, 2 034 patients âgés de 65 ans et plus, et 345 patients âgés de 75 ans et plus ont été exposés à la canagliflozine (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Comparativement aux patients plus jeunes, les patients âgés de 65 ans et plus sous canagliflozine ont présenté un plus grand nombre d'effets indésirables liés à une baisse du volume intravasculaire (comme l'hypotension, les étourdissements orthostatiques, l'hypotension orthostatique, la syncope et la déshydratation), particulièrement avec une dose quotidienne de 300 mg; un nombre encore plus élevé a été observé chez les patients âgés de 75 ans et plus (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **EFFETS INDÉSIRABLES**). Par rapport au placebo, des réductions plus faibles du taux d'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}) ont été observées avec la canagliflozine chez les patients âgés (65 ans et plus; -0,61 % avec la canagliflozine à 100 mg et -0,74 % avec la canagliflozine à 300 mg par rapport au placebo), comparativement à la réduction observée chez les patients plus jeunes (-0,72 % avec la canagliflozine à 100 mg et -0,87 % avec la canagliflozine à 300 mg par rapport au placebo).

Chlorhydrate de metformine

Les études cliniques contrôlées portant sur la metformine ne comptaient pas suffisamment de patients âgés pour pouvoir déterminer s'ils répondaient différemment au médicament par rapport aux patients plus jeunes; par ailleurs, d'autres rapports d'expérience clinique n'ont identifié aucune différence entre les réponses des patients âgés et celles des patients plus jeunes. Il est connu que la metformine est en grande partie excrétée par le rein et, parce que le risque d'effets indésirables graves associés au médicament est plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est altérée, la metformine doit être utilisée seulement chez les patients dont la fonction rénale est normale (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Étant donné que le vieillissement est associé à un déclin de la fonction rénale, INVOKAMET[®] doit être utilisé avec prudence à mesure que le patient vieillit.

Insuffisance hépatique : INVOKAMET[®] est contre-indiquée chez les patients ayant des signes cliniques ou des résultats de laboratoires révélant une hépatopathie. INVOKAMET[®] n'a pas été étudiée chez les patients présentant une atteinte hépatique. L'utilisation de la metformine chez les patients présentant une atteinte de la fonction hépatique a été associée à des cas d'acidose lactique. La canagliflozine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une atteinte hépatique grave.

Surveillance et examens de laboratoire

Glycémie et taux d'HbA_{1C} : La réponse au traitement par INVOKAMET[®] doit être surveillée par des mesures périodiques de la glycémie et des taux d'HbA_{1C}. En raison du mécanisme d'action d'INVOKAMET[®], les patients qui prennent ce médicament auront un test de glycosurie positif.

Fonction rénale

Il faut évaluer la fonction rénale avant d'entreprendre un traitement par INVOKAMET[®] puis régulièrement par la suite (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). INVOKAMET[®] est contre-indiqué chez les patients ayant des taux de créatinine sérique au-dessus de la limite supérieure de la normale (taux de créatinine sérique $\geq 136 \mu\text{mol/L}$ [hommes] ou $\geq 124 \mu\text{mol/L}$ [femmes]), une clairance de la créatinine anormale ($< 60 \text{ mL/min}$) ou lorsque l'état de la fonction rénale n'est pas connu (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Baisse du volume intravasculaire

INVOKAMET[®] n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une déplétion volémique. Avant d'entreprendre un traitement par INVOKAMET[®], il faut évaluer l'état volémique, particulièrement chez les patients à risque (p. ex. les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, les patients âgés, les patients ayant une tension artérielle systolique basse et les patients prenant des diurétiques de l'anse ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou encore des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine).

Chez les patients présentant une déplétion volémique, il faut corriger la situation avant d'entreprendre un traitement par INVOKAMET[®] (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Chez les patients ayant des facteurs de risque de déplétion volémique ou au cas où une affection intercurrente (comme une maladie gastro-intestinale) entraînerait une déplétion volémique, il est recommandé de surveiller de près l'état volémique (p. ex. examen physique, mesure de la tension artérielle, épreuves de laboratoire dont des tests de la fonction rénale) et le taux sérique d'électrolytes pendant un traitement par INVOKAMET[®]. Un arrêt temporaire du traitement par INVOKAMET[®] est à envisager jusqu'à ce que la déplétion volémique soit corrigée.

Cholestérol LDL

Il faut mesurer le taux de C-LDL au départ et à intervalles réguliers durant le traitement par INVOKAMET[®] en raison d'une hausse proportionnelle à la dose du taux de C-LDL observée avec ce traitement.

Concentration de digoxine

Chez les patients qui prenaient de la digoxine et 300 mg de canagliflozine une fois par jour pendant 7 jours, on a observé une augmentation de 20 % de l'exposition totale (ASC) et de 36 % de la concentration maximale (C_{max}) de la digoxine. Par conséquent, les patients prenant INVOKAMET® et de la digoxine doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée.

Paramètres hématologiques

La surveillance des paramètres hématologiques (p. ex. hémoglobine/hématocrite, et numération des érythrocytes) doit être effectuée au départ puis périodiquement par la suite. L'anémie mégaloblastique est rarement associée à l'emploi de la metformine, mais il faut éliminer la possibilité d'une carence en vitamine B12 si on soupçonne la présence d'une telle anémie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Aucune étude clinique n'a été effectuée sur les comprimés INVOKAMET® (canagliflozine et chlorhydrate de metformine). Dans le cadre d'études comparatives sur la biodisponibilité, les comprimés INVOKAMET® ont démontré une biodisponibilité comparable à celle de la canagliflozine et de la metformine administrées dans des comprimés distincts (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Canagliflozine

L'innocuité de la canagliflozine a été évaluée dans le cadre de quinze études cliniques contrôlées de phase III et IV menées à double insu auprès de 22 645 patients atteints de diabète de type 2. Au cours de ces études, 13 278 et 7 170 patients ont reçu respectivement des comprimés de canagliflozine à 100 mg et à 300 mg. Parmi ces 22 645 patients atteints de diabète de type 2, un nombre total de 10 134 patients ont été traités dans le cadre de deux études sur les effets cardiovasculaires avec une durée moyenne d'exposition de 149 semaines (223 semaines pour l'étude CANVAS et de 94 semaines pour l'étude CANVAS-R); 8 114 autres patients ont été traités dans le cadre de 12 études cliniques contrôlées de phase III et IV menées à double insu et avec une durée moyenne d'exposition de 49 semaines. Dans une étude des effets sur la fonction rénale, un nombre total de 4 397 patients atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique ont été exposés au médicament pendant une durée moyenne de 115 semaines.

L'évaluation principale de l'innocuité et de la tolérabilité a été réalisée dans le cadre d'une analyse des données regroupées (N = 2 313) de quatre études cliniques contrôlées par placebo de 26 semaines (dans le cadre d'une monothérapie, ou en association avec de la metformine ou avec de la metformine plus une sulfonilurée ou encore avec de la metformine plus de la pioglitazone). Les effets indésirables le plus fréquemment signalés durant le traitement ($\geq 5\%$) étaient la candidose vulvovaginale, les infections urinaires et la polyurie ou la pollakiurie. Les effets indésirables qui ont entraîné l'abandon du traitement par 0,5 % ou plus de tous les patients traités par la canagliflozine au cours de ces études étaient la candidose vulvovaginale (0,7 % des femmes) et la balanite ou la balanoposthite (0,5 % des hommes).

Au total, 8 effets indésirables graves du médicament ont été signalés dans la population principale de l'analyse de l'innocuité contrôlée par placebo. Ces effets ont été observés chez 5 patients sous 100 mg de canagliflozine par jour (2 cas d'urticaire, 2 cas d'infection urinaire et 1 cas de nausées), chez 2 patients sous 300 mg de canagliflozine par jour (1 cas d'infection urinaire et 1 cas de constipation) et chez 1 patient sous placebo (baisse du volume intravasculaire). Parmi ces effets indésirables graves, 2 ont entraîné l'abandon du traitement dans le groupe canagliflozine (infection urinaire et urticaire).

Chlorhydrate de metformine

Acidose lactique : Très rare ($< 1/10\ 000$ et cas isolés) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, et **SURDOSAGE**).

Effets gastro-intestinaux : Très fréquents ($> 1/10$) : Les symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements, ballonnement abdominal, flatulences et anorexie) sont les effets indésirables les plus souvent associés à l'emploi de la metformine et sont environ 30 % plus fréquents chez les patients prenant de la metformine en monothérapie que chez ceux qui prennent un placebo, surtout au début du traitement. Ces symptômes sont généralement transitoires et disparaissent spontanément avec la poursuite du traitement.

Étant donné qu'une diarrhée et/ou des vomissements importants peuvent entraîner une déshydratation et une azotémie prérénale, il faut interrompre temporairement le traitement par la metformine dans de telles circonstances.

Chez les patients dont le diabète est stabilisé par la prise de metformine, les symptômes gastro-intestinaux non spécifiques ne doivent pas être attribués au traitement, sauf lorsqu'on a exclu une maladie intercurrente ou une acidose lactique.

Effets sur les sens : Fréquents ($\geq 1/100$) : perturbation du goût, c.-à-d. goût métallique.

Réactions dermatologiques : Très rares ($< 1/10\ 000$ et cas isolés) : Les cas de réactions cutanées comme l'érythème, le prurit et l'urticaire sont très rares.

Effets hématologiques : Au cours d'essais cliniques contrôlés d'une durée de 29 semaines, environ 9 % des patients prenant de la metformine en monothérapie ont présenté un taux sérique de vitamine B12 inférieur à la normale, sans symptômes; par contre, le taux sérique d'acide folique n'avait pas diminué de façon significative. Cinq cas d'anémie mégalo-blastique ont été signalés en lien avec la prise de metformine, mais aucune augmentation de l'incidence de neuropathie n'a été observée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Système endocrinien/métabolisme**).

Une baisse de l'absorption de la vitamine B12 accompagnée d'un taux sérique réduit pendant l'emploi prolongé de la metformine survient rarement ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$). On recommande de tenir compte de la possibilité d'une telle étiologie en cas d'anémie mégalo-blastique.

Effets hépatiques : Très rares ($< 1/10\ 000$ et cas isolés) : Des cas isolés d'hépatite ou d'anomalies des tests de la fonction hépatique qui se sont résolus après l'arrêt du traitement par metformine ont été signalés.

Canagliflozine et metformine

La fréquence et le type d'effets indésirables observés au cours d'études de 26 semaines, contrôlées par placebo sur la canagliflozine en traitement d'appoint de la metformine étaient similaires à ceux des effets indésirables observés dans 4 études de 26 semaines contrôlées par placebo utilisés pour l'évaluation principale de l'innocuité et de la tolérabilité. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié dans les données regroupées de ces trois études contrôlées par placebo qui comprenaient la metformine par rapport aux 4 études contrôlées par placebo.

Effets indésirables du médicament signalés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les Tableaux 1 à 4 indiquent les effets indésirables signalés en cours de traitement chez au moins 2 % des patients traités par la canagliflozine.

Traitement d'association avec de la metformine (études DIA3006 et DIA3009)

Le Tableau 1 indique la fréquence des effets indésirables, peu importe la cause, signalés chez au moins 2 % des patients traités par la canagliflozine à 100 mg ou à 300 mg et plus fréquemment que dans les groupes placebo. Ces effets ont été observés au cours d'études portant sur la canagliflozine en traitement d'appoint en association avec de la metformine. Dans le cas de l'étude DIA3006, étude contrôlée par placebo et par traitement actif (sitagliptine), la période d'évaluation de base était de 26 semaines. Dans le cas de l'étude DIA3009, étude contrôlée par traitement actif (glimépiride), cette période d'évaluation était de 52 semaines.

Tableau 1 : Effets indésirables (peu importe la cause) signalés chez au moins 2 % des patients traités par la canagliflozine et plus fréquemment que dans les groupes placebo* au cours d'essais cliniques à double insu portant sur la canagliflozine comme traitement d'appoint en association avec de la metformine et comparé à de la sitagliptine ou à un placebo (étude DIA3006) ou à du glimépiride (étude DIA3009)

Classe de systèmes-organes Terme préconisé	Étude DIA3006 (26 semaines)				Étude DIA3009 (52 semaines)		
	placebo + metformine n = 183 n (%)	canagliflozine à 100 mg + metformine n = 368 n (%)	canagliflozine à 300 mg + metformine n = 367 n (%)	sitagliptine à 100 mg + metformine n = 366 n (%)	canagliflozine à 100 mg + metformine n = 483 n (%)	canagliflozine à 300 mg + metformine n = 485 n (%)	glimépiride + metformine n = 482 n (%)
Troubles gastro-intestinaux							
Diarrhée	12 (6,6)	12 (3,3)	18 (4,9)	16 (4,4)	24 (5,0)	33 (6,8)	29 (6,0)
Gastrite	3 (1,6)	3 (0,8)	8 (2,2)	3 (0,8)	2 (0,4)	5 (1,0)	7 (1,5)
Nausées	3 (1,6)	11 (3,0)	8 (2,2)	5 (1,4)	16 (3,3)	25 (5,2)	13 (2,7)
Douleur dentaire	2 (1,1)	3 (0,8)	8 (2,2)	4 (1,1)	8 (1,7)	7 (1,4)	6 (1,2)
Vomissements	1 (0,5)	8 (2,2)	1 (0,3)	3 (0,8)	9 (1,9)	7 (1,4)	8 (1,7)

Classe de systèmes-organes Terme préconisé	Étude DIA3006 (26 semaines)				Étude DIA3009 (52 semaines)		
	placebo + metformine n = 183 n (%)	canagliflozine à 100 mg + metformine n = 368 n (%)	canagliflozine à 300 mg + metformine n = 367 n (%)	sitagliptine à 100 mg + metformine n = 366 n (%)	canagliflozine à 100 mg + metformine n = 483 n (%)	canagliflozine à 300 mg + metformine n = 485 n (%)	glimépiride + metformine n = 482 n (%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration							
Fatigue	2 (1,1)	10 (2,7)	8 (2,2)	1 (0,3)	9 (1,9)	7 (1,4)	10 (2,1)
Fièvre	3 (1,6)	4 (1,1)	5 (1,4)	3 (0,8)	11 (2,3)	9 (1,9)	7 (1,5)
Soif	0	2 (0,5)	4 (1,1)	0	8 (1,7)	14 (2,9)	0
Infections et infestations							
Bronchite	2 (1,1)	2 (0,5)	5 (1,4)	9 (2,5)	11 (2,3)	9 (1,9)	10 (2,1)
Gastroentérite	2 (1,1)	3 (0,8)	3 (0,8)	2 (0,5)	3 (0,6)	15 (3,1)	9 (1,9)
Grippe	5 (2,7)	6 (1,6)	4 (1,1)	8 (2,2)	17 (3,5)	17 (3,5)	8 (1,7)
Sinusite	3 (1,6)	8 (2,2)	2 (0,5)	6 (1,6)	7 (1,4)	13 (2,7)	6 (1,2)
Infection urinaire	4 (2,2)	19 (5,2)	13 (3,5)	12 (3,3)	27 (5,6)	24 (4,9)	18 (3,7)
Infection vaginale	0	2 (0,5)	3 (0,8)	1 (0,3)	11 (2,3)	7 (1,4)	1 (0,2)
Mycose vulvovaginale	0	10 (2,7)	7 (1,9)	1 (0,3)	6 (1,2)	14 (2,9)	4 (0,8)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif							
Dorsalgie	6 (3,3)	8 (2,2)	12 (3,3)	4 (1,1)	29 (6,0)	18 (3,7)	20 (4,1)
Douleur musculosquelettique	1 (0,5)	3 (0,8)	6 (1,6)	5 (1,4)	9 (1,9)	10 (2,1)	9 (1,9)
Troubles psychiatriques							
Insomnie	0	3 (0,8)	0	1 (0,3)	7 (1,4)	10 (2,1)	6 (1,2)
Troubles rénaux et urinaires							
Pollakiurie	1 (0,5)	21 (5,7)	10 (2,7)	2 (0,5)	12 (2,5)	12 (2,5)	1 (0,2)
Affections des organes de reproduction et du sein							
Balanoposthite	1 (0,5)	2 (0,5)	1 (0,3)	0	4 (0,8)	13 (2,7)	2 (0,4)
Prurit vulvovaginal	0	4 (1,1)	5 (1,4)	1 (0,3)	6 (1,2)	20 (4,1)	1 (0,2)

* Dans l'une ou l'autre des études

Traitement d'association avec une sulfonylurée et de la metformine (études DIA3002 et DIA3015)

Le Tableau 2 indique la fréquence des effets indésirables, peu importe la cause, signalés chez au moins 2 % des patients traités avec la canagliflozine à 100 mg ou à 300 mg et plus fréquemment que dans les groupes placebo. Ces effets ont été observés au cours d'études portant sur la canagliflozine comme traitement d'appoint en association avec de la metformine et une sulfonylurée. Dans le cas de l'étude DIA3002, étude contrôlée par placebo, la période d'évaluation de base était de 26 semaines. Dans le cas de l'étude DIA3015, étude contrôlée par traitement actif (sitagliptine), cette période d'évaluation était de 52 semaines.

Tableau 2 : Effets indésirables (peu importe la cause) signalés chez au moins 2 % des patients traités par la canagliflozine et plus fréquemment que dans les groupes placebo* au cours d'essais cliniques à double insu portant sur la canagliflozine comme traitement d'appoint en association avec de la metformine et une sulfonylurée, et comparé à un placebo (étude DIA3002) ou à de la sitagliptine (étude DIA3015)

Classe de systèmes-organes Terme préconisé	Étude DIA3002 (26 semaines)			Étude DIA3015 (52 semaines)	
	placebo + metformine + sulfonylurée n = 156 n (%)	canagliflozine à 100 mg + metformine + sulfonylurée n = 157 n (%)	canagliflozine à 300 mg + metformine + sulfonylurée n = 156 n (%)	canagliflozine à 300 mg + metformine + sulfonylurée n = 377 n (%)	sitagliptine à 100 mg + metformine + sulfonylurée n = 378 n (%)
Affections de l'oreille et du labyrinthe					
Vertige	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)	14 (3,7)	11 (2,9)
Troubles gastro-intestinaux					
Douleur abdominale	1 (0,6)	2 (1,3)	1 (0,6)	8 (2,1)	6 (1,6)
Douleur abdominale haute	2 (1,3)	1 (0,6)	1 (0,6)	10 (2,7)	2 (0,5)
Constipation	0	4 (2,5)	5 (3,2)	9 (2,4)	3 (0,8)
Diarrhée	5 (3,2)	5 (3,2)	10 (6,4)	17 (4,5)	26 (6,9)
Nausées	1 (0,6)	2 (1,3)	4 (2,6)	9 (2,4)	11 (2,9)
Infections et infestations					
Bronchite	3 (1,9)	4 (2,5)	3 (1,9)	1 (0,3)	11 (2,9)
Grippe	7 (4,5)	2 (1,3)	3 (1,9)	22 (5,8)	15 (4,0)
Nasopharyngite	4 (2,6)	6 (3,8)	8 (5,1)	33 (8,8)	38 (10,1)
Sinusite	3 (1,9)	4 (2,5)	2 (1,3)	8 (2,1)	8 (2,1)
Abcès dentaire	0	4 (2,5)	1 (0,6)	0	2 (0,5)
Infection des voies respiratoires supérieures	10 (6,4)	17 (10,8)	6 (3,8)	33 (8,8)	21 (5,6)
Infection urinaire	8 (5,1)	9 (5,7)	8 (5,1)	15 (4,0)	19 (5,0)
Mycose vulvovaginale	2 (1,3)	8 (5,1)	8 (5,1)	12 (3,2)	5 (1,3)
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
Diminution de l'appétit	1 (0,6)	0	4 (2,6)	4 (1,1)	5 (1,3)
Hypoglycémie	6 (3,8)	11 (7,0)	9 (5,8)	66 (17,5)	75 (19,8)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif					
Arthralgie	4 (2,6)	7 (4,5)	7 (4,5)	17 (4,5)	8 (2,1)
Dorsalgie	4 (2,6)	2 (1,3)	5 (3,2)	8 (2,1)	15 (4,0)
Douleur musculosquelettique	1 (0,6)	0	3 (1,9)	8 (2,1)	6 (1,6)
Troubles du système nerveux					
Céphalée	4 (2,6)	5 (3,2)	2 (1,3)	29 (7,7)	27 (7,1)
Troubles rénaux et urinaires					
Pollakiurie	1 (0,6)	4 (2,5)	3 (1,9)	6 (1,6)	5 (1,3)
Affections des organes de reproduction et du sein					
Prurit vulvovaginal	0	1 (0,6)	3 (1,9)	15 (4,0)	1 (0,3)

* Dans l'une ou l'autre des études

Traitement d'association avec de la metformine et de la pioglitazone (étude DIA3012)

Le Tableau 3 indique la fréquence des effets indésirables, peu importe la cause, signalés chez au moins 2 % des patients traités par la canagliflozine à 100 mg ou à 300 mg et plus fréquemment

que dans le groupe placebo. Ces effets ont été observés au cours d'une étude portant sur la canagliflozine comme traitement d'appoint en association avec de la metformine et de la pioglitazone. Pour cette étude contrôlée par placebo, la période d'évaluation de base était de 26 semaines.

Tableau 3 : Effets indésirables (peu importe la cause) signalés chez au moins 2 % des patients traités par la canagliflozine et plus fréquemment que dans le groupe placebo au cours d'un essai clinique à double insu portant sur la canagliflozine comme traitement d'appoint en association avec de la metformine et de la pioglitazone, et comparé à un placebo (étude DIA3012)

Classe de systèmes-organes Terme préconisé	placebo + metformine + pioglitazone n = 115 n (%)	canagliflozine à 100 mg + metformine + pioglitazone n = 113 n (%)	canagliflozine à 300 mg + metformine + pioglitazone n = 114 n (%)
Troubles gastro-intestinaux			
Gastrite	2 (1,7)	4 (3,5)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue	2 (1,7)	1 (0,9)	4 (3,5)
Œdème périphérique	2 (1,7)	2 (1,8)	4 (3,5)
Soif	0	5 (4,4)	4 (3,5)
Infections et infestations			
Nasopharyngite	6 (5,2)	6 (5,3)	11 (9,6)
Sinusite	2 (1,7)	1 (0,9)	3 (2,6)
Infection des voies respiratoires supérieures	7 (6,1)	9 (8,0)	5 (4,4)
Candidose vulvovaginale	0	1 (0,9)	3 (2,6)
Mycose vulvovaginale	0	3 (2,7)	6 (5,3)
Investigations			
Diminution du poids	1 (0,9)	1 (0,9)	3 (2,6)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hypoglycémie	2 (1,7)	1 (0,9)	6 (5,3)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Arthralgie	2 (1,7)	1 (0,9)	6 (5,3)
Dorsalgie	3 (2,6)	8 (7,1)	5 (4,4)
Extrémités douloureuses	1 (0,9)	4 (3,5)	3 (2,6)
Troubles du système nerveux			
Étourdissements	1 (0,9)	4 (3,5)	3 (2,6)
Céphalée	4 (3,5)	3 (2,7)	5 (4,4)
Troubles rénaux et urinaires			
Pollakiurie	1 (0,9)	5 (4,4)	7 (6,1)
Affections des organes de reproduction et du sein			
Balanite	0	3 (2,7)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Douleur oropharyngée	2 (1,7)	3 (2,7)	0
Affections vasculaires			
Hypotension	3 (2,6)	3 (2,7)	0

Traitement d'association avec de l'insuline et de la metformine (sous-étude sur l'insuline de l'étude DIA3008)

Le Tableau 4 indique la fréquence des effets indésirables, peu importe la cause, signalés chez au moins 2 % des patients traités par la canagliflozine à 100 mg ou à 300 mg et plus fréquemment que dans le groupe placebo. Ces effets ont été observés au cours d'une étude portant sur la canagliflozine comme traitement d'appoint en association avec de l'insuline et de la metformine. Pour cette étude contrôlée par placebo, la période d'évaluation de base était de 18 semaines.

Tableau 4 : Effets indésirables (peu importe la cause) signalés chez au moins 2 % des patients traités par la canagliflozine et plus fréquemment que dans le groupe placebo au cours d'un essai clinique à double insu portant sur la canagliflozine comme traitement d'appoint en association avec de l'insuline et de la metformine, et comparé à un placebo (sous-étude sur l'insuline de l'étude DIA3008)

Classe de systèmes-organes Terme préconisé	placebo + insuline + metformine n = 244 n (%)	canagliflozine à 100 mg + insuline + metformine n = 241 n (%)	canagliflozine à 300 mg + insuline + metformine n = 246 n (%)
Troubles gastro-intestinaux			
Constipation	2 (0,8)	1 (0,4)	8 (3,3)
Diarrhée	7 (2,9)	4 (1,7)	14 (5,7)
Dyspepsie	0	2 (0,8)	5 (2,0)
Nausées	5 (2,0)	5 (2,1)	8 (3,3)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue	4 (1,6)	6 (2,5)	8 (3,3)
Soif	0	2 (0,8)	10 (4,1)
Infections et infestations			
Bronchite	5 (2,0)	7 (2,9)	3 (1,2)
Nasopharyngite	22 (9,0)	22 (9,1)	13 (5,3)
Infection urinaire	4 (1,6)	3 (1,2)	10 (4,1)
Mycose vulvovaginale	2 (0,8)	4 (1,7)	5 (2,0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hypoglycémie	21 (8,6)	23 (9,5)	23 (9,3)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Arthralgie	3 (1,2)	8 (3,3)	4 (1,6)
Dorsalgie	5 (2,0)	3 (1,2)	13 (5,3)
Extrémités douloureuses	4 (1,6)	7 (2,9)	6 (2,4)
Troubles du système nerveux			
Étourdissements	0	1 (0,4)	6 (2,4)
Céphalée	7 (2,9)	8 (3,3)	7 (2,8)
Troubles rénaux et urinaires			
Pollakiurie	1 (0,4)	7 (2,9)	18 (7,3)
Affections des organes de reproduction et du sein			
Balanite	1 (0,4)	7 (2,9)	9 (3,7)
Affections vasculaires			
Hypertension	3 (1,2)	8 (3,3)	1 (0,4)

Effets indésirables peu courants du médicament signalés au cours des essais cliniques (< 2 %)¹

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation²

Troubles du système nerveux : étourdissements orthostatiques², syncope²

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée³, urticaire

Affections vasculaires : hypotension², hypotension orthostatique²

Description de certains effets indésirables

Baisse du volume intravasculaire

Dans le cadre de l'analyse des données regroupées des quatre études de 26 semaines contrôlées par placebo, la fréquence de tous les effets indésirables liés à une baisse du volume intravasculaire (p. ex. étourdissements orthostatiques, hypotension orthostatique, hypotension, déshydratation et syncope) était de 1,2 % pour la canagliflozine à 100 mg, de 1,3 % pour la canagliflozine à 300 mg et de 1,1 % pour le placebo. La fréquence de ces effets indésirables observés avec le traitement par canagliflozine dans le cadre des deux études contrôlées par traitement actif était semblable à celle obtenue avec les comparateurs.

Dans l'une des études cardiovasculaires à long terme (CANVAS), étude dans laquelle les patients étaient généralement âgés et présentaient une prévalence supérieure d'affections concomitantes, le taux d'incidence des effets indésirables liés à une baisse du volume intravasculaire était de 2,34 événements par 100 années-patients d'exposition chez les patients sous canagliflozine à 100 mg, de 2,87 événements par 100 années-patients d'exposition chez les patients sous canagliflozine à 300 mg et de 1,85 événements par 100 années-patients d'exposition dans le groupe placebo.

Dans l'essai à long terme étudiant les effets sur la fonction rénale, l'incidence de l'hypotension était de 2,8 % dans le groupe canagliflozine à 100 mg et de 1,5 % dans le groupe placebo.

Afin d'évaluer les facteurs de risque de ces effets indésirables, une analyse de données regroupées de plus grande envergure (N = 12 441) a été réalisée à partir de treize études contrôlées de phase III et IV comptant des patients traités par les deux doses de canagliflozine. Cette analyse a montré que l'incidence des effets indésirables était plus élevée chez les patients qui prenaient des diurétiques de l'anse, les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à moins de 60 mL/min/1,73 m²) ainsi que les personnes âgées d'au moins 75 ans. Chez les patients qui prenaient des diurétiques de l'anse, les taux d'incidence étaient de 4,98 événements par 100 années-patients d'exposition avec une dose de 100 mg de canagliflozine et de 5,67 événements par 100 années-patients d'exposition avec une dose de 300 mg de canagliflozine, comparativement à 4,15 événements par 100 années-patients

¹ La détermination des effets indésirables s'appuie sur une évaluation complète de la vraisemblance biologique, du mécanisme d'action, du lien entre la dose et le taux de fréquence, du moment de l'apparition, de la gravité et de l'uniformité des constatations dans quatre études cliniques de phase 3 de 26 semaines, contrôlées par placebo. Des analyses auxiliaires additionnelles sur l'innocuité ont été effectuées sur une vaste série de données regroupées tirées de huit études cliniques de phase 3 contrôlées par traitement actif et par placebo.

² Liés à une baisse du volume intravasculaire (voir **Effets indésirables liés à une baisse du volume intravasculaire**).

³ Le terme « éruption cutanée » comprend : éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustuleuse et éruption vésiculaire.

d'exposition dans le groupe témoin. Chez les patients qui présentaient au début de l'étude un DFGe de 30 à moins de 60 mL/min/1,73 m², les taux d'incidence étaient de 5,24 événements par 100 années-patients d'exposition avec une dose de 100 mg de canagliflozine et de 5,35 événements par 100 années-patients d'exposition avec une dose de 300 mg de canagliflozine, comparativement à 3,11 événements par 100 années-patients d'exposition dans le groupe témoin. Chez les patients âgés d'au moins 75 ans, les taux d'incidence étaient de 5,27 événements par 100 années-patients d'exposition avec une dose de 100 mg de canagliflozine et de 6,08 événements par 100 années-patients d'exposition avec une dose de 300 mg de canagliflozine comparativement à 2,41 événements par 100 années-patients d'exposition dans le groupe témoin (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**).

Acidocétose diabétique

Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation en urgence, ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par des inhibiteurs du SGLT2, y compris la canagliflozine. Dans l'analyse per protocole de l'ensemble des données intégrées des études CANVAS/CANVAS-R, les taux d'incidence ajustés d'acidocétose diabétique déclarée ont été de 0,08 (0,2 %, 14 patients sur 5 790) et de 0,01 (< 0,1 %, 1 patient sur 4 344) par 100 années-sujets, pour les groupes canagliflozine et placebo combinés, respectivement. Des cas mortels d'acidocétose diabétique ont été signalés chez des patients sous canagliflozine. INVOKAMET[®] ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1. Dans un certain nombre de cas signalés, la présentation de l'affection était atypique avec des valeurs glycémiques inférieures à 13,9 mmol/L (250 mg/dL) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme**).

Dans une étude à long terme des effets sur la fonction rénale menée chez des patients atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique, les taux d'incidence sous traitement de cas d'acidocétose diabétique déclarés ont été respectivement de 0,22 (0,5 %, 11/2 200) et de 0,02 (< 0,1 %, 1/2 197) par 100 années-patients avec la canagliflozine à 100 mg et le placebo. Parmi les 12 patients qui ont développé une acidocétose diabétique, 7 (6 sous canagliflozine à 100 mg et 1 sous placebo) présentaient avant le traitement un DFGe se situant entre 30 et moins de 45 mL/min/1,73 m². Les cas d'acidocétose diabétique dans le groupe canagliflozine sont survenus dans une situation de maladie intercurrente nécessitant une hospitalisation (8 sujets sur 11), ou en cas de faible réserve fonctionnelle de cellules bêta (3 sujets sur 11).

Hypoglycémie

Au cours d'essais cliniques individuels (voir **ESSAIS CLINIQUES**), des épisodes d'hypoglycémie ont été observés plus souvent lorsque la canagliflozine était administrée en association avec de l'insuline ou une sulfonylurée (Tableau 5; voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Tableau 5 : Fréquence de l'hypoglycémie¹ au cours d'études cliniques contrôlées

Monothérapie (26 semaines)	placebo (n = 192)	canagliflozine à 100 mg (n = 195)	canagliflozine à 300 mg (n = 197)
Au total [N (%)]	5 (2,6)	7 (3,6)	6 (3,0)
En association avec de la metformine (26 semaines)	placebo + metformine (n = 183)	canagliflozine à 100 mg + metformine (n = 368)	canagliflozine à 300 mg + metformine (n = 367)
Au total [N (%)]	3 (1,6)	16 (4,3)	17 (4,6)
Grave [n (%)] ²	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,3)
En association avec de la metformine (52 semaines)	glimépiride + metformine (n = 482)	canagliflozine à 100 mg + metformine (n = 483)	canagliflozine à 300 mg + metformine (n = 485)
Au total [N (%)]	165 (34,2)	27 (5,6)	24 (4,9)
Grave [n (%)] ²	15 (3,1)	2 (0,4)	3 (0,6)
En association avec de la metformine et une sulfonylurée (26 semaines)	placebo + metformine + sulfonylurée (n = 156)	canagliflozine à 100 mg + metformine + sulfonylurée (n = 157)	canagliflozine à 300 mg + metformine + sulfonylurée (n = 156)
Au total [N (%)]	24 (15,4)	43 (27,4)	47 (30,1)
Grave [n (%)] ²	1 (0,6)	1 (0,6)	0
En association avec de la metformine et une sulfonylurée (52 semaines)	sitagliptine + metformine + sulfonylurée (n = 378)		canagliflozine à 300 mg + metformine + sulfonylurée (n = 377)
Au total [N (%)]	154 (40,7)		163 (43,2)
Grave [n (%)] ²	13 (3,4)		15 (4,0)
En association avec de la metformine et de la pioglitazone (26 semaines)	placebo + metformine + pioglitazone (n = 115)	canagliflozine à 100 mg + metformine + pioglitazone (n = 113)	canagliflozine à 300 mg + metformine + pioglitazone (n = 114)
Au total [N (%)]	3 (2,6)	3 (2,7)	6 (5,3)
En association avec de l'insuline (18 semaines)	placebo + insuline (n = 565)	canagliflozine à 100 mg + insuline (n = 566)	canagliflozine à 300 mg + insuline (n = 587)
Au total [N (%)]	208 (36,8)	279 (49,3)	285 (48,6)
Grave [n (%)] ²	14 (2,5)	10 (1,8)	16 (2,7)
En association avec de l'insuline et de la metformine (18 semaines)³	placebo + metformine + insuline (n = 244)	canagliflozine à 100 mg + metformine + insuline (n = 241)	canagliflozine à 300 mg + metformine + insuline (n = 246)
Au total [N (%)]	101 (41,1)	107 (44,4)	113 (45,9)
Grave [n (%)] ²	9 (3,7)	4 (1,7)	4 (1,6)

¹ Nombre de patients présentant au moins un événement hypoglycémique défini comme un épisode d'hypoglycémie corroboré par analyse biochimique (toute valeur inférieure ou égale à 3,89 mmol/L) ou comme un événement hypoglycémique grave chez la population en intention de traiter

² Les épisodes hypoglycémiques graves ont été définis comme ceux nécessitant l'aide d'un tiers ou caractérisés par une perte de conscience ou une crise convulsive (confirmés ou non par analyse biochimique)

³ Sous-groupe de patients (n = 731) provenant de la sous-étude sur l'insuline relative à la canagliflozine en association avec de la metformine et de l'insuline

Posologie biquotidienne

La fréquence de l'hypoglycémie signalée dans une étude clinique de phase 2 avec une posologie biquotidienne (canagliflozine 50 mg ou 150 mg deux fois par jour en association avec la metformine) était de 4,3 % et 3,2 % chez les patients traités respectivement avec 50 mg de canagliflozine et 150 mg de canagliflozine deux fois par jour, en comparaison à 3,2 % chez les patients sous placebo. Aucun cas d'hypoglycémie grave n'a été signalé dans le groupe canagliflozine ou dans le groupe placebo.

Mycoses génitales

Des cas de candidose vulvovaginale (y compris la vulvovaginite et la mycose vulvovaginale) ont été signalés chez 10,4 % et 11,4 % des femmes traitées respectivement par la canagliflozine à 100 et à 300 mg, comparativement à 3,2 % des femmes sous placebo. La plupart des cas de candidose vulvovaginale sont survenus au cours des quatre premiers mois de traitement par la canagliflozine. Parmi les patientes traitées par la canagliflozine, 2,3 % ont présenté plus d'une infection. Dans l'ensemble, 0,7 % des patientes ont abandonné le traitement par la canagliflozine en raison d'une candidose vulvovaginale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Des cas de balanite candidosique ou de balanoposthite ont été signalés chez 4,2 % et 3,7 % des hommes traités respectivement par la canagliflozine à 100 mg et à 300 mg, comparativement à 0,6 % des hommes sous placebo. Parmi les patients traités par la canagliflozine, 0,9 % ont présenté plus d'une infection. Dans l'ensemble, 0,5 % des patients ont abandonné le traitement par la canagliflozine en raison d'une balanite candidosique ou d'une balanoposthite. Chez les hommes non circoncis ayant fait l'objet d'une analyse des données regroupées de dix études contrôlées, le taux d'incidence de phimosis était de 0,56 événement par 100 années-patients d'exposition chez les patients traités par la canagliflozine et de 0,05 événement par 100 années-patients chez les patients traités par le comparateur. Selon cette analyse de données regroupées, le taux d'incidence de circoncision était de 0,38 événement par 100 années-patients d'exposition chez les hommes traités par la canagliflozine contre 0,10 événement par 100 années-patients chez les hommes traités par le comparateur (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Dans l'analyse de l'ensemble des données intégrées du programme CANVAS, les taux d'incidence ajustés de toutes les mycoses génitales chez les hommes ont été de 3,17 et de 0,96 par 100 années-patients dans les groupes canagliflozine et placebo combinés, respectivement.

Infections urinaires

Des cas d'infection urinaire ont été plus fréquemment signalés chez les patients traités par la canagliflozine à 100 mg et à 300 mg (5,9 % par rapport à 4,3 %, respectivement) que chez les patients sous placebo (4,0 %). La plupart des infections étaient légères à modérées et n'étaient pas accompagnées d'une fréquence supérieure d'effets indésirables graves. Les sujets ont répondu aux traitements standards tout en poursuivant leur traitement par la canagliflozine. Le traitement par la canagliflozine n'a pas entraîné une hausse d'infections récurrentes.

Gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale)

La gangrène de Fournier a été identifiée comme une réaction indésirable associée aux médicaments de la classe des inhibiteurs du SGLT2 à la suite de rapports spontanés. Ces événements n'avaient pas été identifiés auparavant comme une réaction indésirable médicamenteuse car très peu de cas de gangrène de Fournier avaient été observés au cours du programme de développement clinique de phase III et IV portant sur la canagliflozine (y compris dans les programmes CANVAS et CREDENCE); l'incidence était inférieure à 0,1 % dans les groupes canagliflozine et les groupes témoins. Les quatre cas de gangrène de Fournier (2 sujets traités par la canagliflozine et 2 sujets du groupe témoin) rapportés durant le programme de développement clinique de phase III et de phase IV étaient graves.

Chutes

Dans le cadre d'une analyse de données regroupées de toutes les études de phase III, la fréquence des effets indésirables liés aux chutes était respectivement de 7,3, de 8,0 et de 11,8 par 1 000 années-patients d'exposition au comparateur, à la canagliflozine à 100 mg et à la canagliflozine à 300 mg.

Fractures osseuses

Dans une étude cardiovasculaire (CANVAS) menée chez 4 327 patients atteints d'une maladie cardiovasculaire établie ou présentant au moins deux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, les taux d'incidence de toutes les fractures osseuses déclarées étaient respectivement de 1,59, de 1,79 et de 1,09 événement par 100 années-patients de suivi avec les traitements à la canagliflozine à 100 mg, à la canagliflozine à 300 mg et le placebo. Le déséquilibre relatif aux fractures est apparu au cours des 26 premières semaines de traitement.

Dans deux autres études à long terme (CANVAS-R et CREDENCE) et dans des études menées dans la population diabétique générale, aucune différence quant au risque de fracture n'a été observée avec la canagliflozine par rapport au comparateur. Dans l'étude CANVAS-R menée chez 5 807 patients atteints d'une maladie cardiovasculaire établie ou présentant au moins deux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, les taux d'incidence de toutes les fractures osseuses déclarées étaient respectivement de 1,14 et de 1,32 événements par 100 années-patients de suivi avec la canagliflozine et le placebo. Dans une étude à long terme des effets sur la fonction rénale (CREDENCE) menée chez 4 397 patients atteints de diabète de type 2 et d'une néphropathie diabétique, les taux d'incidence de toutes les fractures osseuses déclarées étaient respectivement de 1,18 et de 1,21 événement par 100 années-patients de suivi avec la canagliflozine à 100 mg et le placebo. Dans d'autres études sur le diabète de type 2 ayant évalué la canagliflozine et portant sur une population diabétique générale de 7 729 patients et dans lesquelles les fractures osseuses étaient déclarées, les taux d'incidence de toutes les fractures osseuses déclarées étaient respectivement de 1,18 et de 1,08 événements par 100 années-patients de suivi avec la canagliflozine et le traitement comparateur.

Diminution de la densité minérale osseuse

La densité minérale osseuse (DMO) a été mesurée par absorptiométrie à rayons X en double énergie dans un essai clinique mené chez 714 personnes âgées (moyenne d'âge : 64 ans). Après 2 ans, les patients randomisés dans les groupes canagliflozine à 100 mg et canagliflozine à 300 mg ont présenté respectivement les résultats suivants : diminutions de la DMO ajustées au placebo de 0,9 % et 1,2 % dans la hanche totale et diminutions de la DMO ajustées au placebo de

0,3 % et 0,7 % dans le rachis lombaire. Les diminutions de la DMO ajustées au placebo étaient de 0,1 % dans le col du fémur dans les deux groupes canagliflozine et de 0,4 % dans l'extrémité distale de l'avant-bras dans le groupe canagliflozine à 300 mg. Le changement de la DMO ajusté dans l'extrémité distale de l'avant-bras dans le groupe canagliflozine à 100 mg était de 0 %.

Photosensibilité

Dans une analyse de l'ensemble des données intégrées des essais CANVAS sur l'évaluation des résultats, les taux d'incidence ajustés d'effets indésirables sous forme de photosensibilité étaient de 1,03 (0,3 %, 19 patients sur 5 790) et de 0,26 (0,1 %, 3 patients sur 4 344) événement par 1 000 années-sujets dans les groupes canagliflozine et placebo combinés, respectivement. Dans l'analyse d'un ensemble de données issues de 12 autres essais de phase III ou IV (excluant les essais CANVAS sur l'évaluation des résultats) menés chez une population diabétique de 8 114 patients, aucun déséquilibre quant aux effets indésirables phototoxiques n'a été observé avec la canagliflozine par rapport au traitement utilisé dans le groupe témoin.

Ulcères cutanés et ischémie périphérique

Dans le cadre d'une analyse de données regroupées de huit études cliniques dont la durée moyenne d'exposition était de 78 semaines, des cas d'ulcères cutanés ont été observés chez 0,7 %, 1,1 % et 1,5 % des patients et des cas d'ischémie périphérique sont survenus chez 0,1 %, 0,4 % et 0,2 % des patients recevant le comparateur, la canagliflozine à 100 mg et la canagliflozine à 300 mg, respectivement. Le déséquilibre des taux de fréquence de ces événements a été généralement observé au cours des 24 premières semaines de traitement et les événements sont survenus chez des patients qui présentaient une maladie athérosclérotique ou un risque élevé d'être atteints de cette maladie, qui étaient atteints de diabète depuis longtemps, qui présentaient des complications du diabète et qui utilisaient des diurétiques. Dans les analyses sous traitement de l'essai CREDENCE étudiant les effets sur la fonction rénale, on a constaté un taux d'incidence plus élevé d'événements indésirables liés au pied diabétique dans le groupe canagliflozine par rapport au groupe placebo : 8,47 (43 sujets) et 4,89 (24 sujets) pour 1 000 années-sujets, respectivement.

Carcinome à cellules rénales

Dans une analyse de l'ensemble des données intégrées des essais CANVAS sur l'évaluation des résultats, les taux d'incidence ajustés de tous les effets indésirables sous forme de carcinome à cellules rénales étaient respectivement de 0,62 (0,2 %, 14 patients sur 5 790) et de 0,21 (0,1 %, 3 patients sur 4 344) par 1 000 années-sujets dans les groupes canagliflozine et placebo. On ignore si ce déséquilibre numérique est lié ou non au traitement par la canagliflozine.

Amputations d'un membre inférieur

Un risque plus élevé d'amputation d'un membre inférieur associé à l'emploi de la canagliflozine a été observé dans le cadre de CANVAS (5,9 vs 2,8 amputations par 1 000 années-patients) et CANVAS-R (7,5 vs 4,2 amputations par 1 000 années-patients), deux essais de grande envergure, randomisés et contrôlés par placebo menés chez des patients atteints de diabète de type 2 qui avaient une maladie cardiovasculaire avérée ou qui étaient à risque de maladie cardiovasculaire. Le déséquilibre est survenu dès les 26 premières semaines de traitement. Les patients des études CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une période moyenne de 5,7 et de 2,1 ans, respectivement. Les données d'amputations sont présentées au Tableau 6 et au Tableau 7, respectivement. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**.

Tableau 6 : Amputations au cours de l'étude CANVAS

	Placebo (N = 1 441)	canagliflozine à 100 mg (N = 1 445)	canagliflozine à 300 mg (N = 1 441)	canagliflozine Données groupées (N = 2 886)
Patients ayant subi une amputation, n (%)	22 (1,5)	50 (3,5)	45 (3,1)	95 (3,3)
N ^{bre} total d'amputations	33	83	79	162
Taux d'incidence des amputations (par 1 000 années-patients)	2,8	6,2	5,5	5,9
Hazard ratio (IC à 95 %)		2,24 (1,36; 3,69)	2,01 (1,20; 3,34)	2,12 (1,34; 3,38)

Remarque : Le taux d'incidence est calculé selon le nombre de patients ayant subi au moins une amputation, et non selon le nombre total d'amputations. Le suivi d'un patient est calculé à partir du jour 1 jusqu'à la date de la première amputation. Certains patients ont subi plus d'une amputation.

Tableau 7 : Amputations au cours de l'étude CANVAS-R

	Placebo (N = 2 903)	canagliflozine à 100 mg (avec augmentation de la dose à 300 mg) (N = 2 904)
Patients ayant subi une amputation, n (%)	25 (0,9)	45 (1,5)
N ^{bre} total d'amputations	36	59
Taux d'incidence des amputations (par 1 000 années-patients)	4,2	7,5
Hazard ratio (IC à 95 %)	–	1,80 (1,10; 2,93)

Remarque : Le taux d'incidence est calculé selon le nombre de patients ayant subi au moins une amputation, et non le nombre total d'amputations. Le suivi d'un patient est calculé à partir du jour 1 jusqu'à la date de la première amputation. Certains patients ont subi plus d'une amputation.

Dans un regroupement de données de patients provenant de 12 autres essais de phase III ou IV (excluant le programme CANVAS) auxquels a participé une population diabétique de 8 114 patients, dont la majorité était exempte de maladie cardiovasculaire, aucune différence n'a été observée sous la canagliflozine quant au risque d'amputation d'un membre inférieur comparativement au groupe témoin.

Au cours de l'étude CREDENCE, une étude à long terme des effets sur la fonction rénale menée auprès de 4 397 patients atteints de diabète de type 2 et d'une néphropathie diabétique, le risque d'amputation d'un membre inférieur associé à l'emploi de la canagliflozine à 100 mg comparativement au placebo était de 12,3 vs 11,2 amputations par 1 000 années-patients, pour une durée médiane de suivi de 136 semaines (voir Tableau 8 et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Tableau 8 : Amputations d'un membre inférieur au cours de l'étude CREDENCE (analyse des données des patients ayant participé à l'étude jusqu'à son terme)

	Placebo (n = 2 197)	canagliflozine à 100 mg (n = 2 200)
Patients ayant subi une amputation, n (%)	63 (2,9)	70 (3,2)
N ^{bre} total d'amputations	96	87
Taux d'incidence des amputations (par 1 000 années-patients)	11,2	12,3
Hazard ratio (IC à 95 %)	–	1,11 (0,79; 1,56)

Remarque : Le taux d'incidence est calculé selon le nombre de patients ayant subi au moins une amputation, et non selon le nombre total d'amputations. Le suivi d'un patient est calculé à partir du jour 1 jusqu'à la date de la première amputation. Certains patients ont subi plus d'une amputation.

Effets indésirables observés dans les populations particulières

Personnes âgées

L'incidence des effets indésirables liés à une baisse du volume intravasculaire, dont l'hypotension, les étourdissements orthostatiques, l'hypotension orthostatique, la syncope et la déshydratation, était plus élevée avec la canagliflozine chez les patients âgés d'au moins 65 ans que chez les patients plus jeunes. En particulier, chez les patients âgés de 75 ans ou plus, les taux d'incidence d'effets indésirables liés à une baisse du volume intravasculaires étaient de 5,27, de 6,08 et de 2,41 événements par 100 années-patients d'exposition pour la canagliflozine à 100 mg, la canagliflozine à 300 mg et le traitement comparateur, respectivement. Des réductions du DFGe (-3,41 et -4,67 mL/min/1,73 m²) ont été signalées avec la canagliflozine à 100 mg et à 300 mg, respectivement, comparativement au traitement comparateur (-4,15 mL/min/1,73 m²) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Patients atteints d'insuffisance rénale modérée

Patients atteints de diabète de type 2 dont le DFGe se situe entre 45 et moins de 60 mL/min/1,73 m²

Dans une analyse de données regroupées portant sur des patients (N = 1 087) dont le DFGe de départ se situait entre 45 et moins de 60 mL/min/1,73 m², les taux d'incidence d'effets indésirables liés à une baisse du volume intravasculaire étaient de 4,61 événements par 100 années-patients d'exposition pour la canagliflozine à 100 mg et de 4,37 événements par 100 années-patients d'exposition pour la canagliflozine à 300 mg, comparativement à 3,00 événements par 100 années-patients d'exposition pour le placebo (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Le taux de créatinine sérique a, entre le début et la fin du traitement, augmenté de 5,92 et de 6,98 µmol/L avec la canagliflozine à 100 mg et à 300 mg, respectivement, comparativement à 7,03 µmol/L avec le placebo. Le taux d'azote uréique du sang (AUS) a, entre le début et la fin du traitement, augmenté de 0,92 et de 0,77 µmol/L avec la canagliflozine à 100 mg et à 300 mg, respectivement, comparativement à 0,57 µmol/L avec le placebo. Les taux d'incidence des baisses du DFGe (< 80 mL/min/1,73 m² et baisse > 30 % depuis le début), peu importe le moment où ces baisses étaient survenues pendant le traitement, étaient de 5,17, de 6,62 et de 5,82 événements par 100 années-patients d'exposition chez les patients sous canagliflozine à 100 mg, canagliflozine à 300 mg et le placebo, respectivement. Les dernières valeurs observées après le début de l'étude montraient que les taux d'incidence pour de telles baisses étaient de 2,52 événements par 100 années-patients d'exposition chez les patients traités par la canagliflozine à 100 mg, de 1,91 événement par 100 années-patients d'exposition chez ceux traités par la canagliflozine à 300 mg et de 3,20 événements par 100 années-patients d'exposition chez les patients sous placebo (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La fréquence des cas d'élévation du potassium sérique (> 5,4 mEq/L et supérieur de 15 % aux valeurs initiales) à n'importe quel moment après le début de l'étude était 4,11 événements par 100 années-patients chez les patients sous canagliflozine à 100 mg, de 4,33 événements par 100 années-patients chez les patients sous canagliflozine à 300 mg et de 3,8 événements par 100 années-patients chez les patients sous placebo. Bien que rares, des augmentations plus marquées ont été observées chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée dont le taux de potassium était déjà élevé avant le début de l'étude ou qui prenaient plusieurs médicaments

visant à réduire l'excrétion de potassium, tels que les diurétiques d'épargne potassique et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).

Les variations du taux de phosphate sérique entre le début et la fin du traitement étaient de 0,00 et de 0,02 mmol/L avec la canagliflozine à 100 mg et à 300 mg, respectivement, comparativement à 0,00 mmol/L avec le placebo. Les taux d'incidence d'élévation du phosphate sérique (> 1,65 mmol/L et supérieur de 25 % aux valeurs initiales) à n'importe quel moment après le début de l'étude étaient de 0,93 événement par 100 années-patients chez les patients sous canagliflozine à 100 mg, de 1,15 événement par 100 années-patients chez les patients sous canagliflozine à 300 mg et de 0,71 événement par 100 années-patients chez les patients sous placebo.

Patients atteints de diabète de type 2 dont le DFGe se situe entre 30 et moins de 60 mL/min/1,73 m² qui sont traités pour une néphropathie diabétique

Dans une étude à long terme des effets sur la fonction rénale menée chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'une néphropathie diabétique, le taux d'incidence des événements indésirables sur la fonction rénale était moins élevé dans le groupe recevant de la canagliflozine à 100 mg que dans le groupe placebo (7,23 et 10,55 par 100 années-patients dans le groupe traité par la canagliflozine à 100 mg et dans le groupe placebo, respectivement).

Dans le sous-groupe de patients dont le DFGe avant traitement se situait entre 45 et moins de 60 mL/min/1,73 m², les taux d'incidence des effets indésirables liés à une déplétion volémique étaient similaires : 2,3 événements par 100 années-patients d'exposition à la canagliflozine à 100 mg et 2,6 événements par 100 années-patients d'exposition au placebo. Dans cette même étude, chez les patients dont le DFGe se situait entre 30 et moins de 45 mL/min/1,73 m², le taux d'incidence était plus élevé chez ceux qui recevaient la canagliflozine à 100 mg (4,9 événements par 100 années-patients) que chez ceux qui recevaient le placebo (2,6 événements par 100 années-patients).

Résultats biochimiques et hématologiques

Sauf indication contraire, les résultats de laboratoire indiqués ci-dessous proviennent de l'analyse des données regroupées recueillies dans le cadre des études cliniques contrôlées par placebo de 26 semaines.

Hausses du taux de potassium sérique

Les variations moyennes en pourcentage du taux sanguin de potassium par rapport aux valeurs initiales étaient de 0,5 % et de 1,0 % avec la canagliflozine à 100 mg et à 300 mg, respectivement, comparativement à 0,6 % avec le placebo. Des hausses du taux de potassium sérique (> 5,4 mEq/L et supérieur de 15 % aux valeurs initiales) ont été observées chez 4,4 % des patients traités par la canagliflozine à 100 mg, 7,0 % des patients traités par la canagliflozine à 300 mg et 4,8 % des patients sous placebo.

Dans le cadre d'un essai mené chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à moins de 50 mL/min/1,73 m²), des augmentations du taux de potassium sérique > 5,4 mEq/L et supérieur de 15 % aux valeurs initiales ont été observées chez 16,1 %, 12,4 % et 27,0 % des patients recevant le placebo, la canagliflozine à 100 mg et la canagliflozine à 300 mg, respectivement. Des hausses ≥ 6,5 mEq/L ont été signalées chez 1,1 %, 2,2 % et 2,2 % des

patients recevant le placebo, la canagliflozine à 100 mg et la canagliflozine à 300 mg, respectivement.

Dans une étude à long terme des effets sur la fonction rénale menée chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'une néphropathie diabétique, aucune augmentation des événements indésirables définis comme une hyperkaliémie, ni aucune augmentation absolue ($> 6,5$ mEq/L) ou relative (valeur $>$ la limite supérieure de la normale et augmentation > 15 % de la valeur initiale) des taux de potassium sérique n'ont été observées avec la canagliflozine à 100 mg comparativement au placebo.

Hausses de la créatinine sérique et de l'azote uréique du sang (AUS)

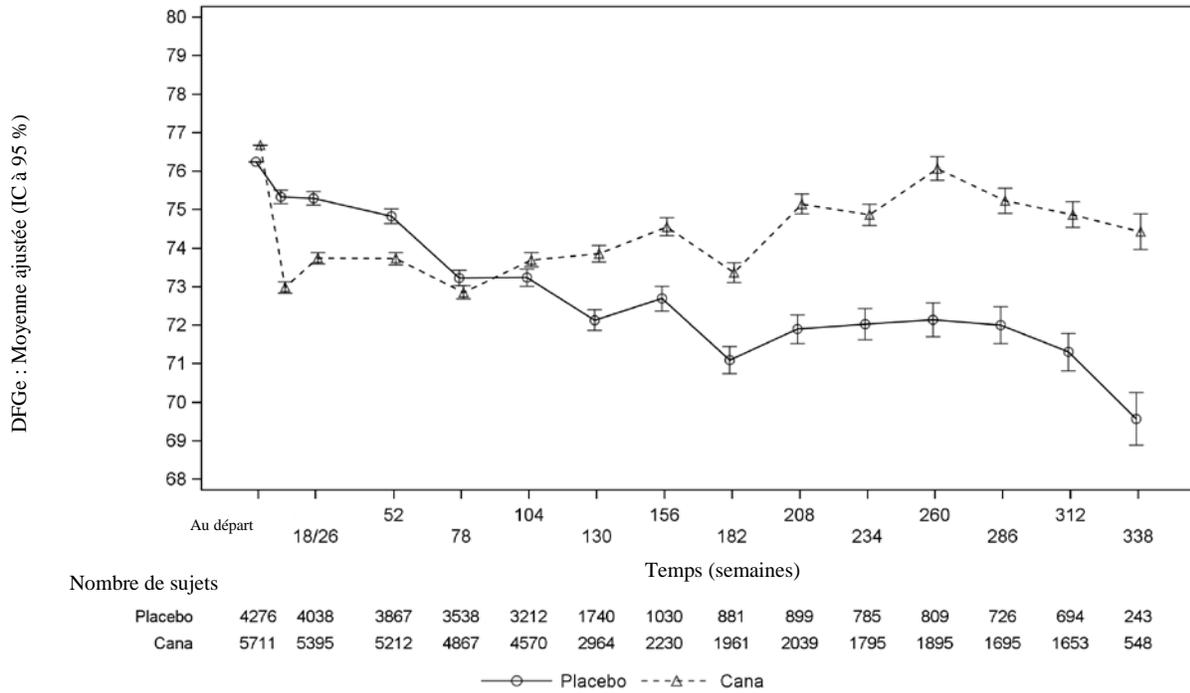
Les variations moyennes en pourcentage de la créatinine par rapport aux valeurs initiales, accompagnées de baisses proportionnelles du DFG_e, étaient respectivement de 2,8 % et de 4,0 % avec la canagliflozine à 100 mg et à 300 mg, comparativement à 1,5 % avec le placebo. Les augmentations moyennes en pourcentage de l'AUS par rapport aux valeurs initiales étaient respectivement de 17,1 % et de 18,0 % avec la canagliflozine à 100 mg et à 300 mg, comparativement à 2,7 % avec le placebo. Ces variations ont généralement été observées au cours des six premières semaines de traitement. Par la suite, les concentrations de créatinine sérique se sont rapprochées graduellement des valeurs initiales et les taux d'AUS sont demeurés stables.

La proportion de patients présentant des baisses plus importantes du DFG_e (> 30 %), par rapport aux valeurs initiales, survenues à tout moment pendant le traitement était respectivement de 2,0 % et de 4,1 % dans les groupes canagliflozine à 100 mg et à 300 mg, comparativement à 2,1 % dans le groupe placebo. À la fin de l'étude, des baisses de plus de 30 % par rapport aux valeurs initiales ont été signalées chez 0,7 % des sujets sous canagliflozine à 100 mg, 1,4 % des sujets sous canagliflozine à 300 mg et 0,5 % des sujets sous placebo (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Après l'arrêt du traitement par la canagliflozine, ces variations des résultats de laboratoire se sont estompées ou les valeurs sont revenues aux valeurs initiales.

Dans une analyse intégrée des données de deux études cardiovasculaires à long terme, les patients traités par la canagliflozine ont présenté une baisse initiale du DFG_e moyen qui s'est par la suite stabilisée (voir la Figure 1), alors que les patients qui ont reçu le placebo ont quant à eux présenté une réduction progressive du DFG_e.

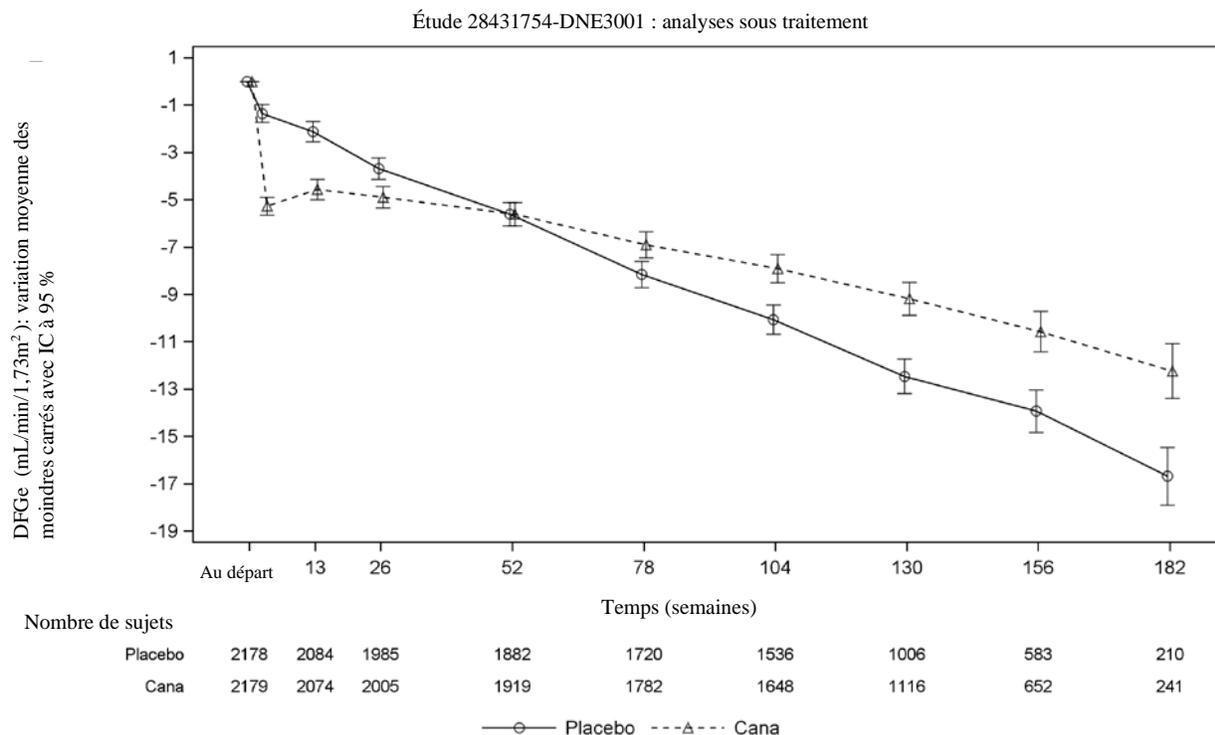
Figure 1 : DFGe moyen ajusté (au fil du temps)

Étude 28431754-CV INTEGRATED : Ensemble de l'analyse selon l'intention de traiter



Dans un essai à long terme étudiant les effets sur la fonction rénale, les patients traités par la canagliflozine ont connu une diminution aiguë du DFGe à la semaine 3, suivie d'une diminution modérée au fil du temps entre la semaine 3 et la fin du traitement. Les patients traités par placebo ont présenté une baisse linéaire progressive au fil du temps. Après la semaine 52, la diminution de la moyenne des moindres carrés du DFGe était plus faible dans le groupe canagliflozine à 100 mg que dans le groupe placebo (Figure 2).

Figure 2 : Variation moyenne des moindres carrés du DFGe par rapport aux valeurs initiales au fil du temps (analyses sous traitement)



Variations lipidiques

Les hausses moyennes par rapport aux valeurs initiales du taux de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (C-LDL), comparativement au placebo, étaient de 0,11 mmol/L (4,5 %) avec la canagliflozine à 100 mg et de 0,21 mmol/L (8,0 %) avec la canagliflozine à 300 mg. Des augmentations du taux de cholestérol total de 0,12 mmol/L (2,5 %) avec la canagliflozine à 100 mg et de 0,21 mmol/L (4,3 %) avec la canagliflozine à 300 mg ont été observées par rapport au placebo. Des hausses du cholestérol non-HDL (C-non HDL) de 0,05 mmol/L (1,5 %) avec la canagliflozine à 100 mg et de 0,13 mmol/L (3,6 %) avec la canagliflozine à 300 mg ont été observées par rapport au placebo. Les hausses du taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (C-HDL) se chiffraient à 0,06 mmol/L (5,4 %) avec la canagliflozine à 100 mg et à 0,07 mmol/L (6,3 %) avec la canagliflozine à 300 mg par rapport au placebo. Comparativement au placebo, le rapport C-LDL/C-HDL n'a pas changé avec l'une ou l'autre des doses de canagliflozine.

Hausses du taux d'hémoglobine

La concentration moyenne d'hémoglobine a augmenté par rapport aux valeurs initiales de 4,7 g/l (3,5 %) avec la canagliflozine à 100 mg et de 5,1 g/l (3,8 %) avec la canagliflozine à 300 mg comparativement à une baisse de -1,8 g/l (-1,1 %) avec le placebo. Après 26 semaines de traitement, le taux d'hémoglobine était au-dessus de la limite supérieure de la normale chez 0,8 %, 4,0 % et 2,7 % des patients sous placebo, canagliflozine à 100 mg et canagliflozine à 300 mg, respectivement.

Hausses du taux de phosphate sérique

Des hausses du taux sérique de phosphate liées à la dose ont été observées au cours du traitement par la canagliflozine. D'après les données regroupées de quatre essais contrôlés par placebo, une

variation moyenne en pourcentage du taux sérique de phosphate de 3,6 % avec la canagliflozine à 100 mg et de 5,1 % avec la canagliflozine à 300 mg a été observée, comparativement à 1,5 % avec le placebo. Des épisodes de hausse du taux de phosphate sérique (> 1,65 mmol/L et supérieur de 25 % aux valeurs initiales) ont été notés chez 0,6 % des patients traités par la canagliflozine à 100 mg et chez 1,6 % des patients traités par la canagliflozine à 300 mg, comparativement à 1,3 % des patients sous placebo.

Baisses du taux d'urate sérique

Des baisses modérées de la variation moyenne en pourcentage du taux d'urate sérique, par rapport aux valeurs initiales, ont été observées dans les groupes traités par la canagliflozine à 100 mg et à 300 mg (soit respectivement -10,1 % et -10,6 %), comparativement à une légère hausse dans le groupe placebo (1,9 %). Les baisses du taux d'urate sérique observées dans les groupes traités par la canagliflozine étaient maximales ou presque maximales à la semaine 6. Ce taux s'est ensuite stabilisé pendant le reste du traitement. Une hausse transitoire de l'excrétion urinaire d'acide urique a été observée.

Électrolytes : Les variations des taux sériques d'électrolytes observées entre le début et la fin du traitement par la canagliflozine dans la base de données intégrées CANVAS sont présentées ci-dessous.

Tableau 9 : Variations moyennes des taux d'électrolytes ajustées en fonction du placebo entre le début de l'étude et la semaine 18 ou 26^a du programme CANVAS

Analyte [plage normale, unités]	Valeur initiale, moyenne (E-T)	Variation corrigée en fonction du placebo entre le début de l'étude et la semaine 18 ou 26 ^a , moyenne (IC à 95 %)	Valeur <i>p</i>
Sodium [135 à 145 mmol/L]			
canagliflozine	139,3 (0,036)	0,40 (0,304; 0,496)	< 0,001
Potassium [3,5 à 5,0 mmol/L]			
canagliflozine	4,44 (0,006)	0,01 (- 0,005; 0,028)	0,171
Magnésium [0,75 à 0,95 mmol/L]			
canagliflozine	0,77 (0,001)	0,08 (0,074; 0,080)	< 0,001
Bicarbonate [24 à 30 mmol/L]			
canagliflozine	23,33 (0,036)	- 0,41 (- 0,504; - 0,307)	< 0,001
Phosphate [0,80 à 1,50 mmol/L]			
canagliflozine	1,16 (0,002)	0,03 (0,028; 0,040)	< 0,001
Calcium [2,07 à 2,64 mmol/L]			
canagliflozine	2,41 (0,002)	0,02 (0,012; 0,020)	< 0,001

^a Résultats des analyses biochimiques du sang obtenus à la semaine 18 de l'étude CANVAS et à la semaine 26 de l'étude CANVAS-R

E-T : erreur-type

L'analyse ANCOVA pour la semaine 18 ou 26 comprend le taux initial d'électrolytes comme covariable linéaire et, comme effets fixes, le traitement et l'étude.

Les variations suivantes depuis une plage normale au départ jusqu'à des valeurs inférieures ou supérieures à la plage normale pour le pire résultat obtenu au cours du traitement ont été rapportées dans la base de données intégrées CANVAS pour les groupes traités :

- Les hausses du taux sérique de sodium au-delà de la limite supérieure de la normale ont été plus fréquentes dans les groupes canagliflozine que dans les groupes placebo (2,63 par 100 années-sujets pour la canagliflozine et 1,80 par 100 années-sujets pour le placebo).

- Les baisses du taux sérique de magnésium en deçà de la limite inférieure de la normale ont été plus fréquentes dans les groupes placebo (0,65 par 100 années-sujets pour la canagliflozine et 3,80 par 100 années-sujets pour le placebo), alors que les hausses du taux sérique de magnésium au-delà de la limite supérieure de la normale ont été plus fréquentes dans les groupes canagliflozine que dans les groupes placebo (1,25 par 100 années-sujets pour la canagliflozine et 0,88 par 100 années-sujets pour le placebo).
- Les baisses du taux sérique de bicarbonate en deçà de la limite inférieure de la normale ont été plus fréquentes dans les groupes canagliflozine que dans les groupes placebo (2,91 par 100 années-sujets pour la canagliflozine, 2,39 par 100 années-sujets pour le placebo).
- Les hausses du taux sérique de phosphate au-delà de la limite supérieure de la normale ont été plus fréquentes dans les groupes canagliflozine que dans les groupes placebo (1,36 par 100 années-sujets pour la canagliflozine et 1,00 par 100 années-sujets pour le placebo).

Effets indésirables du médicament signalés après commercialisation

Comme ces effets ont été signalés de façon volontaire au sein d'une population dont la taille n'est pas connue avec précision, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Canagliflozine

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite aiguë

Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidocétose diabétique

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : angio-œdème

Troubles rénaux et urinaires : lésions rénales aiguës, y compris insuffisance rénale aiguë (avec ou sans déplétion volémique)

Troubles génito-urinaires : infections urinaires graves; urosepsis et pyélonéphrite

Affections musculosquelettiques : fractures osseuses

Infections et infestations : gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale)

Chlorhydrate de metformine

Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale haute, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, flatulence, trouble gastrique, ulcère gastrique, trouble gastro-intestinal, nausées, vomissements.

Troubles hépatobiliaires : résolution de l'hépatite ou des anomalies des tests de la fonction hépatique à l'arrêt du traitement par la metformine, hépatite auto-immune, lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite.

Examens : augmentation du taux sanguin d'acide lactique

Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidose lactique, diminution de l'absorption de la vitamine B12 avec diminution des taux sériques durant l'utilisation prolongée de metformine, diminution du poids, diminution de l'appétit.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : érythème, prurit, éruption cutanée, lésion cutanée, urticaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude pharmacocinétique relative aux interactions médicamenteuses particulière à INVOKAMET® (canagliflozine et chlorhydrate de metformine) n'a été réalisée; cependant, de telles études ont été conduites avec les composés individuels (canagliflozine et metformine).

L'administration concomitante de canagliflozine (300 mg une fois par jour) et de metformine (2 000 mg une fois par jour) n'a aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la canagliflozine ou de la metformine.

Canagliflozine

Évaluation des interactions *in vitro*

Le métabolisme de la canagliflozine se fait principalement par glucuroconjugaison médiée par l'uridine-diphosphate (UDP)-glucuronyl transférase 1A9 (UGT1A9) et 2B4 (UGT2B4).

La canagliflozine n'a pas induit l'expression des enzymes du cytochrome P450 (3A4, 2C9, 2C19, 2B6 et 1A2) dans des hépatocytes humains cultivés. La canagliflozine n'a pas inhibé les isoenzymes du cytochrome P450 (1A2, 2A6, 2C19, 2D6 ou 2E1) et a faiblement inhibé les isoenzymes CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 et CYP3A4 selon des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains. La canagliflozine inhibe faiblement la glycoprotéine P (P-gp).

La canagliflozine est aussi un substrat des transporteurs de médicaments suivants : P-gp, BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*) et MRP2 (*Multi-Drug Resistance-Associated Protein 2*).

Évaluation des interactions *in vivo*

Des études cliniques portant précisément sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées afin d'explorer les effets des médicaments, des inhibiteurs ou des inducteurs des enzymes UGT qui interviennent dans le métabolisme des médicaments (1A9 et 2B4), des enzymes CYP (3A4 et 2C9) et des transporteurs P-gp et MRP2, administrés en concomitance, sur les paramètres pharmacocinétiques de la canagliflozine. Des études cliniques ont également évalué les effets inhibiteurs ou inducteurs de la canagliflozine sur les paramètres pharmacocinétiques des enzymes CYP (3A4 et 2C9), de la P-gp, des substrats et des médicaments administrés en concomitance (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Interactions médicament-médicament

Effets des autres médicaments sur la canagliflozine

Au cours d'études cliniques, les effets d'autres médicaments sur la canagliflozine ont été évalués. La cyclosporine (inhibiteur de la P-gp), l'hydrochlorothiazide, les contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et lévonorgestrel), la metformine et le probénécide (inhibiteur des enzymes UGT, MRP2, OATP, OAT1 et OAT3) n'ont pas eu d'effet cliniquement pertinent sur les paramètres pharmacocinétiques de la canagliflozine.

Tableau 10 : Effet des médicaments administrés en concomitance sur l'exposition systémique à la canagliflozine

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance ¹	Dose de canagliflozine ¹	Rapport des moyennes géométriques (rapport avec/sans le médicament administré en concomitance) Aucun effet = 1,0		Commentaires cliniques
			ASC ² (IC à 90 %)	C _{max} (IC à 90 %)	
Cyclosporine	400 mg	300 mg une fois par jour pendant 8 jours	1,23 (1,19; 1,27)	1,01 (0,91; 1,11)	Aucun ajustement posologique requis pour INVOKAMET®
Éthinylestradiol et lévonorgestrel	0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de lévonorgestrel	200 mg une fois par jour pendant 6 jours	0,91 (0,88; 0,94)	0,92 (0,84; 0,99)	Aucun ajustement posologique requis pour INVOKAMET®
Hydrochlorothiazide	25 mg une fois par jour pendant 35 jours	300 mg une fois par jour pendant 7 jours	1,12 (1,08; 1,17)	1,15 (1,06; 1,25)	Aucun ajustement posologique requis pour INVOKAMET®
Probenécide	500 mg deux fois par jour pendant 3 jours	300 mg une fois par jour pendant 17 jours	1,21 (1,16; 1,25)	1,13 (1,00; 1,28)	Aucun ajustement posologique requis pour INVOKAMET®
Inducteurs d'enzymes UGT / transporteurs de médicaments					
Rifampicine	600 mg une fois par jour pendant 8 jours	300 mg	0,49 (0,44; 0,54)	0,72 (0,61; 0,84)	Il faut envisager d'augmenter la dose d'INVOKAMET® à 300 mg une fois par jour chez les patients qui tolèrent INVOKAMET® à 100 mg une fois par jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Phénytoïne, phénobarbital, barbituriques, carbamazépine, ritonavir, éfavirenz ou millepertuis commun		s.o. ³			Il faut envisager d'augmenter la dose d'INVOKAMET® à 300 mg une fois par jour chez les patients qui tolèrent INVOKAMET® à 100 mg une fois par jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

¹ Dose unique, sauf indication contraire.

² ASC_{inf} pour les médicaments administrés en dose unique et ASC_{24h} pour les médicaments administrés en doses multiples.

³ s.o. = sans objet

Effets de la canagliflozine sur les autres médicaments

La canagliflozine à l'état d'équilibre n'entraîne aucun effet cliniquement pertinent sur les paramètres pharmacocinétiques de la metformine, des contraceptifs oraux (éthinylestradiol et lévonorgestrel – substrats du CYP3A4), du glyburide (substrat du CYP2C9), de la simvastatine

(substrat du CYP3A4), de l'acétaminophène, de l'hydrochlorothiazide ou de la warfarine (substrat du CYP2C9) chez les sujets en santé.

L'inhibition par la canagliflozine de la BCRP dans les intestins ne peut être exclue et par conséquent, l'exposition aux médicaments transportés par la BCRP, par exemple certaines statines comme la rosuvastatine et certains agents anticancéreux, pourrait être accrue.

Tableau 11 : Effet de la canagliflozine sur l'exposition systémique aux médicaments administrés en concomitance

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance ¹	Dose de canagliflozine ¹	Rapport des moyennes géométriques (rapport avec/sans les médicaments administrés en concomitance) Aucun effet = 1,0			Commentaires cliniques
				ASC ² (IC à 90 %)	C _{max} (IC à 90 %)	
Digoxine	0,5 mg une fois par jour le premier jour, puis 0,25 mg une fois par jour pendant 6 jours	300 mg une fois par jour pendant 7 jours	digoxine	1,20 (1,12; 1,28)	1,36 (1,21; 1,53)	Les patients qui prennent INVOKAMET® en concomitance avec la digoxine doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée.
Éthinylestradiol et lévonorgestrel	0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de lévonorgestrel	200 mg une fois par jour pendant 6 jours	éthinyloestradiol	1,07 (0,99; 1,15)	1,22 (1,10; 1,35)	Aucun ajustement posologique requis pour l'éthinylestradiol et le lévonorgestrel
			lévonorgestrel	1,06 (1,00; 1,13)	1,22 (1,11; 1,35)	
Glyburide	1,25 mg	200 mg une fois par jour pendant 6 jours	glyburide	1,02 (0,98; 1,07)	0,93 (0,85; 1,01)	Aucun ajustement posologique requis pour le glyburide
			3- <i>cis</i> -hydroxyglyburide	1,01 (0,96; 1,07)	0,99 (0,91; 1,08)	
			4- <i>trans</i> -hydroxyglyburide	1,03 (0,97; 1,09)	0,96 (0,88; 1,04)	
Hydrochlorothiazide	25 mg une fois par jour pendant 35 jours	300 mg une fois par jour pendant 7 jours	hydrochlorothiazide	0,99 (0,95; 1,04)	0,94 (0,87; 1,01)	Aucun ajustement posologique requis pour l'hydrochlorothiazide
Acétaminophène	1 000 mg	300 mg deux fois par jour pendant 25 jours	acétaminophène	1,06 ³ (0,98; 1,14)	1,00 (0,92; 1,09)	Aucun ajustement posologique requis pour l'acétaminophène
Simvastatine	40 mg	300 mg une fois par jour pendant 7 jours	simvastatine	1,12 (0,94; 1,33)	1,09 (0,91; 1,31)	Aucun ajustement posologique requis pour la simvastatine
			simvastatine acide	1,18 (1,03; 1,35)	1,26 (1,10; 1,45)	
Warfarine	30 mg	300 mg une fois par jour pendant 12 jours	R-warfarine	1,01 (0,96; 1,06)	1,03 (0,94; 1,13)	Aucun ajustement posologique requis pour la warfarine
			S-warfarine	1,06 (1,00; 1,12)	1,01 (0,90; 1,13)	

¹ Dose unique, sauf indication contraire.

² ASC_{inf} pour les médicaments administrés en dose unique et ASC_{24h} pour les médicaments administrés en doses multiples.

³ ASC_{0-12h}

Chlorhydrate de metformine

Glyburide : Dans une étude sur les interactions médicamenteuses chez des patients atteints de diabète de type 2, l'administration concomitante d'une dose unique de metformine et de glyburide n'a entraîné aucun changement dans les paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la metformine. On a observé des baisses très variables de l'ASC et de la C_{\max} du glyburide. Le fait que l'étude portait sur l'administration d'une dose unique et le manque de corrélation entre les taux sanguins de glyburide et les effets pharmacodynamiques rendent la signification clinique de cette interaction incertaine.

Furosémide : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses, l'administration de doses uniques de metformine et de furosémide à des volontaires sains a entraîné des altérations des paramètres pharmacocinétiques de ces deux produits. L'emploi du furosémide a entraîné une augmentation de 22 % des C_{\max} plasmatique et sanguine de la metformine et de 15 % de l'ASC relative à la concentration sanguine de ce produit, sans que l'élimination rénale de la metformine ne soit altérée significativement. D'autre part, la prise de metformine a occasionné des baisses respectives de 31 % et de 12 % de la C_{\max} et de l'ASC du furosémide par rapport aux valeurs observées lorsqu'il est administré seul, tandis que la demi-vie terminale du furosémide a baissé de 32 %, sans que son élimination rénale ne soit altérée significativement. Il n'existe aucune donnée concernant l'interaction entre la metformine et le furosémide lorsqu'ils sont administrés en concomitance sur une longue période.

Nifédipine : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses, l'administration de doses uniques de metformine et de nifédipine à des volontaires sains a démontré que la nifédipine augmentait respectivement de 20 et 9 % la C_{\max} plasmatique et l'ASC de la metformine et augmentait la quantité de metformine excrétée dans l'urine, sans modification du T_{\max} et de la demi-vie de ce produit. Il semble que l'emploi de la nifédipine favorise l'absorption de la metformine. Quant à la metformine, son emploi n'a eu que des effets minimes sur la pharmacocinétique de la nifédipine.

Médicaments cationiques : Les médicaments cationiques (p. ex. amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtérène, triméthoprime et vancomycine) qui sont éliminés par sécrétion tubulaire peuvent théoriquement interagir avec la metformine en entrant en compétition avec elle pour les mêmes systèmes de transport tubulaires rénaux. Une telle interaction entre la metformine et la cimétidine par voie orale a été observée chez des volontaires sains qui participaient à des études sur les interactions entre ces deux agents à doses uniques et à doses multiples, avec une augmentation de 60 % des concentrations maximales de la metformine dans le plasma et le sang entier ainsi qu'une augmentation de 40 % des ASC relatives aux concentrations de metformine dans le plasma et le sang entier.

Aucun changement de la demi-vie d'élimination n'a été relevé dans le cadre de l'étude à doses uniques. La metformine n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la cimétidine. Par conséquent, il est recommandé de surveiller attentivement l'état du patient et d'ajuster avec soin la dose de metformine ou de l'autre agent pris simultanément chez les patients qui prennent des agents cationiques excrétés par sécrétion tubulaire rénale.

Anticoagulants : Une augmentation de 20 % du taux d'élimination du phenprocoumon, un anticoagulant, a été signalée lors de son emploi en concomitance avec la metformine. Par conséquent, les patients qui reçoivent du phenprocoumon ou d'autres anticoagulants de type antivitamine K doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsque les deux types de médicaments sont administrés simultanément. Dans de tels cas, une augmentation importante du temps de Quick peut survenir à l'arrêt du traitement par INVOKAMET[®], entraînant ainsi une augmentation du risque d'hémorragie.

Autres médicaments : D'autres médicaments ont tendance à entraîner une hyperglycémie et peuvent entraîner une perte de contrôle de la glycémie. Parmi ces agents, on compte les diurétiques thiazidiques et d'autres types de diurétiques, les corticostéroïdes, les phénothiazines, les produits contre les troubles de la thyroïde, les œstrogènes, les associations œstro-progestatives, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, la niacine, les agents sympathomimétiques, les bloqueurs calciques, l'isoniazide et les bêta2-agonistes. Par ailleurs, les inhibiteurs de l'ECA peuvent diminuer la glycémie. Il convient de surveiller étroitement l'état du patient qui reçoit l'un de ces agents et la metformine afin de maintenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse, peuvent augmenter le risque d'acidose lactique en raison de leur capacité à diminuer la fonction rénale.

Interactions pharmacodynamiques

Diurétiques : L'utilisation d'INVOKAMET[®] n'est pas recommandée chez les patients qui reçoivent des diurétiques de l'anse. La canagliflozine pourrait accroître l'effet des diurétiques et augmenter le risque d'hypovolémie et d'hypotension (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis commun (*Hypericum perforatum*) est un inducteur du CYP3A4 et son administration concomitante avec INVOKAMET[®] pourrait causer une perte d'efficacité ou une réduction de la réponse clinique. Un ajustement posologique pourrait être requis (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Interactions du médicament sur les examens de laboratoire

En raison du mécanisme d'action d'INVOKAMET[®], les patients qui prennent ce médicament auront un test de glycosurie positif.

Les augmentations de l'excrétion urinaire du glucose induites par la prise d'INVOKAMET[®] peuvent faussement abaisser les taux de 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) et rendre la mesure du 1,5-AG peu fiable pour évaluer le contrôle de la glycémie. Par conséquent, les tests de 1,5-AG ne doivent pas être utilisés pour évaluer le contrôle de la glycémie des patients sous INVOKAMET[®]. Pour plus de détail, il est conseillé de contacter le fabricant de ce test.

Chlorhydrate de metformine

Des épreuves d'imagerie avec injection intravasculaire de produits de contraste iodés peuvent entraîner une altération aiguë de la fonction rénale et ont été associées à une acidose lactique chez des patients sous metformine (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Interactions du médicament sur le mode de vie

Effets sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines

L'effet de la canagliflozine sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines n'a pas fait l'objet d'études. Toutefois, les patients doivent connaître le risque accru d'effets indésirables liés à une baisse du volume intravasculaire, comme les étourdissements orthostatiques, et le risque d'hypoglycémie lorsque INVOKAMET[®] est administré en traitement d'appoint à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Alcool

Il faut conseiller aux patients qui reçoivent INVOKAMET[®] d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool accentue les effets du chlorhydrate de metformine sur le métabolisme du lactate (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Le risque d'acidose lactique est augmenté au cours d'une intoxication alcoolique aiguë, en particulier en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique. Par conséquent, INVOKAMET[®] est contre-indiqué chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant un trouble hépatique (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Il est recommandé d'éviter la consommation d'alcool et de médicaments contenant de l'alcool.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Avant l'instauration du traitement par INVOKAMET[®]

Évaluer la fonction rénale avant l'instauration du traitement par INVOKAMET[®] (canagliflozine et chlorhydrate de metformine) et périodiquement par la suite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Chez les patients présentant une déplétion volémique et n'ayant jamais été traités par la canagliflozine auparavant, il convient de normaliser l'état volémique avant l'instauration du traitement par INVOKAMET[®] (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Considérations posologiques

Administration en concomitance avec de l'insuline ou un sécrétagogue de l'insuline (p. ex. une sulfonylurée)

Lorsque INVOKAMET[®] est administré en traitement d'appoint à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (p. ex. une sulfonylurée), il faudrait envisager de diminuer la dose d'insuline ou du sécrétagogue de l'insuline afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Administration en concomitance avec des inducteurs de l'enzyme UGT (UDP-glucuronyl transférase)

Si un inducteur de l'enzyme UGT et des systèmes de transport des médicaments (p. ex. rifampicine, phénytoïne, barbituriques, phénobarbital, ritonavir, carbamazépine, éfavirenz, millepertuis commun [*Hypericum perforatum*]) est administré en association avec INVOKAMET[®], il faut surveiller le taux d'HbA_{1C} et envisager d'augmenter la dose de canagliflozine à 150 mg deux fois par jour chez les patients qui tolèrent 50 mg de canagliflozine deux fois par jour dont le DFGe est supérieur ou égal à 60 mL/min/1,73 m² ou la ClCr est supérieure ou égale à 60 mL/min et qui nécessitent un contrôle renforcé de la glycémie. Chez les patients dont la ClCr est de moins de 60 mL/min, il faut envisager le recours à d'autres antihyperglycémifiants.

Diurétiques

INVOKAMET[®] n'est pas recommandé chez les patients qui prennent des diurétiques de l'anse.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Dose recommandée chez les adultes (18 ans et plus)

La posologie d'INVOKAMET[®] (canagliflozine et chlorhydrate de metformine) doit être personnalisée en fonction de l'efficacité et de la tolérabilité, sans dépasser la dose maximale recommandée de 150 mg de canagliflozine/1 000 mg de chlorhydrate de metformine deux fois par jour.

Les augmentations de dose d'INVOKAMET[®] doivent être graduelles pour réduire les effets secondaires gastro-intestinaux associés à l'utilisation de metformine.

INVOKAMET[®] doit être pris par voie orale deux fois par jour avec des repas pour réduire le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux associés à l'utilisation de metformine. Les comprimés doivent être avalés entiers.

INVOKAMET[®] est offert dans les teneurs suivantes :

- 50 mg de canagliflozine/500 mg de chlorhydrate de metformine
- 50 mg de canagliflozine/850 mg de chlorhydrate de metformine
- 50 mg de canagliflozine/1 000 mg de chlorhydrate de metformine
- 150 mg de canagliflozine/500 mg de chlorhydrate de metformine
- 150 mg de canagliflozine/850 mg de chlorhydrate de metformine
- 150 mg de canagliflozine/1 000 mg de chlorhydrate de metformine

- Chez les patients sous metformine (seule ou en association avec une sulfonylurée, de la pioglitazone ou de l'insuline), passer à INVOKAMET[®] contenant 50 mg de canagliflozine et une dose quotidienne totale de metformine similaire;

- Chez les patients déjà traités par la canagliflozine et la metformine (seules ou en association avec une sulfonylurée, de la pioglitazone ou de l'insuline), passer à INVOKAMET[®] contenant les mêmes doses quotidiennes totales de chaque composé.

Pour les patients qui tolèrent INVOKAMET[®] contenant 50 mg de canagliflozine pris deux fois par jour, dont le DFGe est ≥ 60 mL/min/1.73 m², qui ont besoin d'un contrôle glycémique plus

étroit et qui ont un risque faible de réactions indésirables associées à la réduction du volume intravasculaire, la dose peut être augmentée à la présentation d'INVOKAMET[®] contenant 150 mg de canagliflozine pris deux fois par jour (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'INVOKAMET[®] n'ont pas été établies chez les enfants. INVOKAMET[®] ne doit donc pas être utilisé chez ces patients.

Personnes âgées

En raison de la réduction potentielle de la fonction rénale chez les personnes âgées, la posologie d'INVOKAMET[®] doit être ajustée d'après l'état de fonction rénale. Une évaluation régulière de la fonction rénale est nécessaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en compte (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**). Chez les patients qui tolèrent bien le traitement par la canagliflozine à 50 mg deux fois par jour et qui ont besoin d'un contrôle plus étroit de la glycémie, la dose peut être augmentée à 150 mg deux fois par jour. Voir la section ci-dessous pour les recommandations posologiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe entre 60 mL/min/1,73 m² et < 90 mL/min/1,73 m² ou plus).

Insuffisance hépatique

INVOKAMET[®] est contre-indiqué chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant une maladie hépatique (voir **CONTRE-INDICATIONS**). L'utilisation de la metformine chez les patients présentant une atteinte de la fonction hépatique a été associée à des cas d'acidose lactique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Dose oubliée

Si une dose d'INVOKAMET[®] est oubliée, elle doit être prise aussitôt que le patient s'en souvient à moins qu'il soit presque l'heure de prendre la prochaine dose. Dans ce cas, les patients doivent sauter la dose oubliée et prendre le médicament à l'heure habituelle.

SURDOSAGE

Canagliflozine

Des doses uniques allant jusqu'à 1 600 mg de canagliflozine chez les sujets en santé et 300 mg de canagliflozine deux fois par jour pendant 12 semaines chez les patients atteints de diabète de type 2 ont été généralement bien tolérées.

En cas de surdosage, communiquez avec le centre antipoison. Les mesures habituelles de soutien peuvent également être prises, soit vider le tractus gastro-intestinal des substances non absorbées, assurer une surveillance clinique et instaurer un traitement de soutien en fonction de l'état clinique du patient. Une quantité négligeable de canagliflozine a été éliminée pendant une séance d'hémodialyse de quatre heures. La canagliflozine ne devrait pas passer dans le dialysat lors d'une dialyse péritonéale.

Metformine

Les renseignements disponibles concernant le traitement d'une surdose massive de chlorhydrate de metformine sont très limités. On s'attend à ce que des effets indésirables plus intenses surviennent, y compris gêne épigastrique, nausées et vomissements suivis de diarrhée, somnolence, faiblesse, étourdissements, malaise et céphalées. Si ces symptômes persistent, l'acidose lactique doit être exclue. Le médicament doit être arrêté et des soins de soutien adéquats doivent être instaurés.

Des cas de surdose de chlorhydrate de metformine se sont produits, notamment l'ingestion de quantités supérieures à 50 grammes. Une hypoglycémie a été rapportée dans environ 10 % des cas, mais aucun lien de causalité avec le chlorhydrate de metformine n'a été établi. Une acidose lactique a été rapportée dans environ 32 % des cas de surdose de metformine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Acidose lactique**). La metformine est dialysable et sa clairance peut atteindre 170 mL/min dans de bonnes conditions hémodynamiques. Par conséquent, l'hémodialyse peut être utile pour l'élimination du médicament accumulé lorsqu'on soupçonne une surdose de metformine.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

INVOKAMET[®]

INVOKAMET[®] (canagliflozine et chlorhydrate de metformine) associe deux antihyperglycémiantes oraux ayant des modes d'action complémentaires pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 : la canagliflozine, un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), et le chlorhydrate de metformine, un membre de la classe des biguanides.

Canagliflozine

Le cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), exprimé dans les tubules proximaux des reins, est responsable de la majorité de la réabsorption du glucose filtré présent dans la lumière tubulaire. Les données montrent que la réabsorption rénale du glucose est élevée chez les patients diabétiques, ce qui pourrait contribuer à des concentrations continuellement élevées de glucose. La canagliflozine est un inhibiteur du SGLT2 actif par voie orale. En inhibant le SGLT2, la canagliflozine réduit la réabsorption du glucose filtré et diminue le seuil rénal du glucose (SR_G). Elle augmente ainsi l'excrétion urinaire du glucose, ce qui diminue les concentrations plasmatiques élevées de glucose par un mécanisme qui agit indépendamment de

l'insuline chez les patients atteints de diabète de type 2. L'augmentation de l'excrétion urinaire du glucose, sous l'effet de l'inhibition du SGLT2, se traduit aussi par une diurèse osmotique. Cet effet diurétique entraîne une baisse de la tension artérielle systolique. L'augmentation de l'excrétion urinaire du glucose provoque aussi une perte calorique et par conséquent une perte pondérale, comme démontré lors d'études menées auprès de patients atteints de diabète de type 2.

L'action de la canagliflozine consistant à augmenter l'excrétion urinaire du glucose et à diminuer ainsi directement la glycémie, est indépendante de l'insuline. Au cours d'études cliniques portant sur la canagliflozine, l'évaluation d'un modèle d'homéostasie de la fonction des cellules bêta (HOMA-cellules bêta) a permis d'observer une amélioration de l'homéostasie ainsi qu'une amélioration de la réponse insulino-sécrétoire des cellules bêta à un repas mixte.

Dans des études de phase III, une dose de 300 mg de canagliflozine administrée avant le repas a entraîné une réduction plus importante des excursions glycémiques postprandiales par rapport à la dose de 100 mg. Cet effet observé avec la dose de 300 mg de canagliflozine pourrait, en partie, être causé par l'inhibition locale du SGLT1 dans l'intestin grêle (un cotransporteur important du glucose dans l'intestin grêle) associée aux concentrations passagères élevées de canagliflozine dans la lumière intestinale avant l'absorption du médicament (la canagliflozine est un faible inhibiteur du SGLT1). Les études n'ont montré aucune malabsorption de glucose associée à la canagliflozine.

La canagliflozine entraîne une augmentation de l'apport de sodium dans le tubule distal en bloquant la réabsorption du glucose et du sodium médiée par le SGLT2.

Metformine

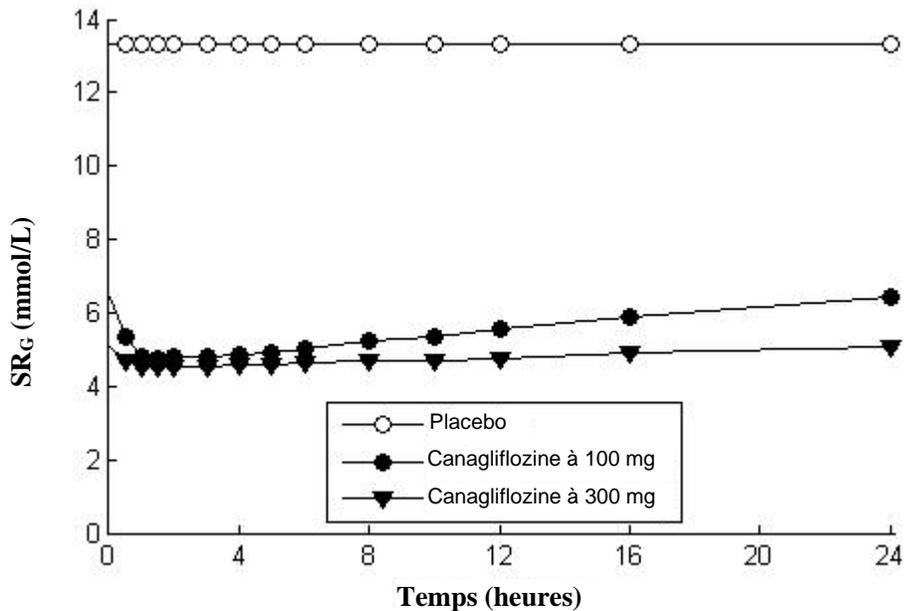
La metformine est un dérivé de la famille des biguanides produisant un effet antihyperglycémiant qui ne peut être observé que chez l'être humain ou l'animal atteint de diabète et seulement lorsqu'il y a sécrétion d'insuline. Aux doses thérapeutiques, la metformine n'entraîne pas d'hypoglycémie lorsqu'elle est utilisée seule chez l'être humain ou l'animal non atteint de diabète, sauf si l'on emploie une dose presque létale. La metformine n'a aucun effet sur les cellules bêta du pancréas. Le mode d'action de la metformine n'est pas entièrement compris. On a émis l'hypothèse que la metformine pourrait potentialiser l'effet de l'insuline ou pourrait augmenter l'effet de l'insuline sur les récepteurs périphériques. Cette sensibilité accrue semble découlée d'une augmentation du nombre de récepteurs de l'insuline sur la membrane cellulaire.

Pharmacodynamie

À la suite de l'administration par voie orale de doses uniques et multiples de canagliflozine à des patients atteints de diabète de type 2, des réductions du SR_G et des augmentations de l'excrétion urinaire du glucose proportionnelles à la dose ont été observées. Une suppression maximale du SR_G moyen sur 24 heures a été observée avec la dose de 300 mg par jour, ce qui a fait passer le SR_G d'environ 13 mmol/L (valeur initiale) à environ 4 à 5 mmol/L chez des patients atteints de diabète de type 2 durant des études de phase I (voir le modèle à la Figure 3), ce qui laisse entendre que le risque d'hypoglycémie induite par le traitement est faible. Chez les sujets atteints de diabète de type 2 traités par la canagliflozine à 100 ou à 300 mg, les réductions du SR_G ont entraîné une augmentation de l'excrétion urinaire du glucose allant de 77 à 119 g/jour durant les études de phase I. L'excrétion urinaire du glucose observée s'est traduite par une perte de 308 à

476 kcal/jour. Chez les patients atteints de diabète de type 2, les réductions du SR_G et les augmentations de l'excrétion urinaire du glucose se sont maintenues pendant la période de traitement de 26 semaines. Des augmentations modérées (généralement < 400-500 mL) du volume urinaire quotidien ont été observées, mais celles-ci se sont atténuées après plusieurs jours de traitement. La canagliflozine a occasionné une augmentation passagère de l'excrétion urinaire de l'acide urique (hausse de 19 % au jour 1 par rapport aux valeurs initiales, puis cette augmentation s'est atténuée pour atteindre 6 % au jour 2 et 1 % au jour 13). Cet effet était accompagné d'une réduction soutenue d'environ 20 % du taux sérique d'acide urique.

Figure 3: Profil attendu (modélisé selon les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) du SR_G sur 24 heures chez des sujets atteints de diabète de type 2 sous canagliflozine à 100 et 300 mg



Au cours d'une étude à dose unique menée auprès des patients atteints de diabète de type 2, le traitement par une dose de 300 mg administrée avant un repas mixte a retardé l'absorption intestinale du glucose et a abaissé la glycémie postprandiale par des mécanismes rénaux et non rénaux.

Électrophysiologie cardiaque

Dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, comportant un traitement de référence actif et quatre permutations, 60 sujets en santé ont reçu une dose orale unique de 300 mg de canagliflozine, de 1 200 mg de canagliflozine (soit quatre fois la dose maximale recommandée), de la moxifloxacine et un placebo. Aucune variation significative n'a été observée quant à l'intervalle QTc avec la dose recommandée de 300 mg ou la dose de 1 200 mg. À la dose de 1 200 mg, les concentrations plasmatiques maximales de canagliflozine équivalaient à environ 1,4 fois les concentrations maximales à l'état d'équilibre observées avec la dose de 300 mg une fois par jour.

Pharmacocinétique

Selon les données d'essais cliniques et de pharmacocinétique de population, les paramètres pharmacocinétiques de la canagliflozine étaient comparables chez les sujets en santé et les patients atteints de diabète de type 2. Après l'administration de doses orales uniques de 100 mg et de 300 mg à des sujets en santé, la canagliflozine a été rapidement absorbée, la concentration plasmatique maximale (T_{max} médian) ayant été atteinte une à deux heures après l'administration. La C_{max} plasmatique et l'ASC de la canagliflozine ont augmenté proportionnellement à la dose (50 mg à 300 mg). La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) apparente (exprimée sous forme de moyenne \pm écart-type) était respectivement de $10,6 \pm 2,13$ heures à $13,1 \pm 3,28$ heures pour les doses de 100 mg et de 300 mg. L'état d'équilibre a été atteint après quatre à cinq jours de traitement quotidien à des doses de 100 à 300 mg de canagliflozine. La canagliflozine ne présente pas de paramètres pharmacocinétiques liés au temps et s'est accumulée dans le plasma jusqu'à un taux de 36 % à la suite de l'administration de doses multiples de 100 mg et de 300 mg.

Tableau 12 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la canagliflozine à l'état d'équilibre chez des sujets en santé et des patients atteints de diabète de type 2

	n	C_{max} (ÉT) (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	ASC _{24h} (ÉT) (ng.h/mL)	Clairance apparente (Cl/F)	Volume de distribution apparent (Vd/F)
Sujets en santé^a						
Doses quotidiennes orales multiples de 100 mg	9	1 118 (143)	13,3 (4,8)	6 056 (959)	16,4 (2,16)	304 (79,7)
Doses quotidiennes orales multiples de 300 mg	9	3 379 (728)	13,5 (3,2)	19 252 (5 348)	16,4 (3,60)	319 (104)
Patients atteints de diabète de type 2^b						
Doses quotidiennes orales multiples de 100 mg	8	1 227 (481)	13,7 (2,1)	8 225 (1 947)	13,0 (4,43)	250 (50,7)
Doses quotidiennes orales multiples de 300 mg	10	4 678 (1 685)	14,9 (4,8)	30 995 (11 146)	11,3 (5,21)	226 (89,4)

^a De l'étude DIA 1030

^b De l'étude DIA 1023

Les résultats d'études de bioéquivalence chez les sujets en santé ont démontré que les comprimés d'association INVOKAMET[®] à 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/500 mg, 150 mg/850 mg, et 150 mg/1 000 mg sont bioéquivalents à l'administration concomitante de doses correspondantes de canagliflozine et de chlorhydrate de metformine en comprimés distincts.

L'administration d'INVOKAMET[®] à une dose d'association fixe de 150 mg/1 000 mg avec de la nourriture n'a pas entraîné de changement d'exposition globale à la canagliflozine. Il n'y a pas eu de changement de l'ASC pour la metformine; toutefois, la concentration plasmatique maximale moyenne de metformine a été diminuée de 16 % lors de l'administration avec de la

nourriture. Un délai du pic de concentration plasmatique a été observé pour les deux composés (2 heures pour la canagliflozine et 1 heure pour la metformine) chez les sujets nourris. Il est peu probable que ces changements soient cliniquement significatifs. Comme on recommande d'administrer la metformine avec un repas pour réduire l'incidence des effets secondaires gastro-intestinaux, il est recommandé qu'INVOKAMET® soit pris avec un repas pour réduire l'intolérance gastro-intestinale associée à la metformine.

À la même dose quotidienne totale de 100 mg ou de 300 mg, le SR_G moyen sur 24 h à l'état d'équilibre était semblable après des schémas thérapeutiques unquotidien et biquotidien. À la même dose quotidienne totale de 100 mg ou de 300 mg, l'exposition systémique moyenne (ASC) à l'état d'équilibre était semblable après des schémas thérapeutiques unquotidien et biquotidien.

Absorption

Canagliflozine

La biodisponibilité orale absolue moyenne de la canagliflozine est d'environ 65 %. La prise concomitante de canagliflozine et d'un repas riche en matières grasses n'a entraîné aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la canagliflozine. Par conséquent, la canagliflozine peut être prise avec ou sans nourriture (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Chlorhydrate de metformine

L'absorption de la metformine est relativement lente et peut s'étendre sur 6 heures.

Distribution

Canagliflozine

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre de la canagliflozine à la suite d'une seule perfusion intraveineuse à des sujets en santé était de 119 L, ce qui laisse entendre que la distribution tissulaire est importante. La canagliflozine se lie dans une large mesure aux protéines plasmatiques (99 %), principalement à l'albumine. Le taux de liaison aux protéines est indépendant des concentrations plasmatiques de la canagliflozine. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques ne varie pas de façon significative chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Metformine

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine se diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique, et apparaît approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (V_d) moyen est compris entre 63 et 276 litres.

Métabolisme

Canagliflozine

L'*O*-glucuronidation est la principale voie métabolique d'élimination de la canagliflozine. Celle-ci est principalement glucuronidée par UGT1A9 et UGT2B4 en deux métabolites *O*-glucuronides inactifs. Le métabolisme (oxydatif) de la canagliflozine médié par le CYP3A4 est minimal (environ 7 %) chez les êtres humains.

Metformine

La metformine n'est pas métabolisée. Ses principaux sites de concentration sont la muqueuse intestinale et les glandes salivaires. La concentration plasmatique à l'état d'équilibre varie entre 1 et 2 µg/mL. Certains médicaments peuvent potentialiser les effets de la metformine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Excrétion

Canagliflozine

À la suite de l'administration d'une dose orale unique de canagliflozine marquée au ¹⁴C à des sujets en santé, 41,5 %, de la dose radioactive administrée a été retrouvée dans les selles sous forme de canagliflozine, 7,0 % sous forme d'un métabolite hydroxylé et 3,2 % sous forme d'un métabolite *O*-glucuronide. La circulation entérohépatique de la canagliflozine était négligeable.

Environ 33 % de la dose radioactive administrée a été excrétée dans l'urine, principalement sous forme de métabolites *O*-glucuronides (30,5 %). Moins de 1 % de la dose a été excrétée dans l'urine sous forme de canagliflozine inchangée. La clairance rénale des doses de 100 mg et de 300 mg allait de 1,30 à 1,55 mL/min.

La canagliflozine est un médicament dont la clairance est faible, avec une clairance systémique moyenne d'environ 192 mL/min chez des sujets en santé à la suite de l'administration par voie intraveineuse.

Metformine

La clairance urinaire de la metformine est élevée; elle est d'environ 450 mL/min. L'élimination initiale de la metformine est rapide; la demi-vie variant entre 1,7 et 3 heures. La phase d'élimination terminale, représentant environ 4 à 5 % de la dose absorbée, est lente; la demi-vie est de 9 à 17 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants (< 18 ans)

D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par ce dernier, l'innocuité et l'efficacité de la canagliflozine chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans n'ont pas été établies; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants**).

Dans une étude pédiatrique multicentrique séquentielle ouverte de phase I portant sur des doses multiples, les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la canagliflozine ont été évalués chez les enfants et les adolescents âgés de 11 à moins de 18 ans (moyenne : 14,6 ans) atteints de diabète de type 2 traités par une dose stable de metformine. Le poids corporel moyen était de 107,15 kg (fourchette : 48,5 à 168,6 kg).

Les patients ont été traités par de la canagliflozine à 100 mg ou à 300 mg une fois par jour pendant 14 jours.

Moyenne (écart-type) des paramètres pharmacocinétiques de la canagliflozine plasmatique le 14^e jour

Paramètre	Canagliflozine à 100 mg die (n = 8) Moyenne (écart-type)	Canagliflozine à 300 mg die (n = 9) Moyenne (écart-type)
C _{max} (ng/mL)	951 (429)	3 260 (1 330)
ASC (h*ng/mL)	6 190 (1 770)	28 392 (12 412)
t _{1/2} (h)	11,3 (2,5)	15,2 (6,9)
CL _{eq} /F (L/h)	17,5 (5,78)	12,3 (6,90)

Personnes âgées (≥ 65 ans)

INVOKAMET[®]

Aucune étude évaluant les paramètres pharmacocinétiques de la canagliflozine et de la metformine après administration d'INVOKAMET[®] chez les personnes âgées n'a été effectuée.

Canagliflozine

L'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la canagliflozine d'après des analyses pharmacocinétiques de population. Toutefois, les patients de 65 ans et plus prenant INVOKAMET[®] présentaient une fréquence accrue d'effets indésirables liés à une baisse du volume intravasculaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Metformine

Les études cliniques contrôlées portant sur la metformine ne comptaient pas suffisamment de patients âgés pour pouvoir déterminer s'ils répondaient différemment au médicament par rapport aux patients plus jeunes.

Indice de masse corporel (IMC)/Poids corporel, sexe et race

Canagliflozine

Poids corporel : D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, l'exposition normalisée en fonction de la dose de canagliflozine a augmenté de 33 % chez les sujets dont le poids corporel était inférieur à 78,2 kg. Ces augmentations de l'exposition ne sont pas significatives sur le plan clinique. Par conséquent, aucun ajustement posologique de la canagliflozine n'est requis en fonction du poids corporel.

Sexe : D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, l'exposition normalisée en fonction de la dose de canagliflozine était plus élevée de 22 % chez les femmes que chez les hommes. Ces augmentations de l'exposition ne sont pas significatives sur le plan clinique. Par conséquent, aucun ajustement posologique de la canagliflozine n'est requis en fonction du sexe.

Race : L'exposition normalisée en fonction de la dose de canagliflozine était comparable chez les sujets de race blanche et chez les sujets de race autre que blanche, soit les sujets de race noire, les sujets asiatiques et les sujets d'autres races. Une analyse pharmacocinétique de population portant sur la canagliflozine, menée auprès de 942 sujets de race blanche et de 674 sujets de race autre que blanche, n'a révélé aucune incidence importante associée à la race sur la pharmacocinétique de la canagliflozine. Par conséquent, aucun ajustement posologique de la canagliflozine n'est requis en fonction de la race.

Metformine

Les études cliniques contrôlées portant sur la metformine ne comptaient pas suffisamment de patients âgés pour pouvoir déterminer s'ils répondaient différemment au médicament par rapport aux patients plus jeunes.

Aucune étude relative aux paramètres pharmacocinétiques de la metformine en fonction de la race n'a été effectuée.

Insuffisance hépatique

Canagliflozine

INVOKAMET® est contre-indiqué chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant une maladie hépatique (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Comparativement aux sujets ayant une fonction hépatique normale et suite à l'administration d'une dose unique de 300 mg de canagliflozine, les rapports des moyennes géométriques pour la C_{max} et l' ASC_{∞} de la canagliflozine ont été respectivement de 107 % et 110 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), et de 96 % et 111 % chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh).

Ces différences ne sont toutefois pas perçues comme étant significatives sur le plan clinique. Il n'existe aucune expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). Par conséquent, la canagliflozine n'est pas recommandée chez ces patients.

Metformine

Aucune étude pharmacocinétique pour la metformine n'a été effectuée chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Canagliflozine

Une étude ouverte, à dose unique, a évalué les paramètres pharmacocinétiques d'une dose de 200 mg de canagliflozine chez des sujets ayant différents degrés d'insuffisance rénale (classée selon le DFGe définis au moyen de la formule MDRD [*Modification of Diet in Renal Disease*]), comparativement à des sujets en santé. L'étude a inclus 3 sujets dont la fonction rénale était normale (valeur du DFGe supérieure ou égale à 90 mL/min/1,73 m²), 10 sujets atteints d'insuffisance rénale légère (valeur du DFGe comprise entre 60 et moins de 90 mL/min/1,73 m²), 9 sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (valeur du DFGe comprise entre 30 et moins de 60 mL/min/1,73 m²), 10 sujets atteints d'insuffisance rénale grave (valeur du DFGe comprise entre 15 et moins de 30 mL/min/1,73 m²) ainsi que 8 sujets atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse.

La C_{max} de la canagliflozine était modérément accrue, soit de 13 % chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, de 29 % chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée et de 29 % chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave, mais non chez les sujets sous hémodialyse. Comparativement aux sujets en santé, l' ASC plasmatique de la canagliflozine a

augmenté respectivement d'environ 17 %, 63 % et 50 % chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et grave, mais elle était similaire chez les sujets atteints d'IRT et les sujets en santé. Les hausses de cette magnitude de l'ASC de la canagliflozine ne sont pas pertinentes sur le plan clinique, cependant, la réponse pharmacodynamique à la canagliflozine décroît avec l'intensité de l'atteinte rénale (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Une quantité négligeable de canagliflozine a été éliminée par l'hémodialyse.

Polymorphisme génétique : L'UGT1A9 et l'UGT2B4 sont toutes les deux assujetties au polymorphisme génétique. Dans le cadre d'une analyse de données cliniques regroupées, des augmentations de l'ASC de la canagliflozine de 26 % et de 18 % ont été observées respectivement chez les patients porteurs de l'allèle UGT1A9*1/*3 et de l'allèle UGT2B4*2/*2. On ne s'attend pas à ce que ces augmentations de l'exposition à la canagliflozine soient significatives sur le plan clinique. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est requis en fonction des polymorphismes génétiques de l'UGT1A9 et de l'UGT2B4. Le fait d'être homozygote (UGT1A9*3/*3, prévalence de moins de 0,1 %) a probablement un effet plus marqué, mais aucune étude n'a été faite à ce sujet.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Les comprimés d'INVOKAMET[®] (canagliflozine et chlorhydrate de metformine) doivent être conservés à une température comprise entre 15 et 30 °C.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

INVOKAMET[®] (canagliflozine et chlorhydrate de metformine) doit être conservé hors de la vue et de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

INVOKAMET[®] (canagliflozine et chlorhydrate de metformine) est présenté sous forme de comprimés pelliculés à libération immédiate pour administration par voie orale. Chaque comprimé contient de la canagliflozine sous forme d'équivalent hémihydraté d'une dose de 50 mg ou de 150 mg de canagliflozine anhydre et du chlorhydrate de metformine en quantité de 500 mg, 850 mg ou 1 000 mg. Les dosages sont présentés en flacon de 60 comprimés, contenu dans une boîte.

Les dosages des comprimés offerts sont indiqués ci-dessous :

Dosage	Description
50 mg + 500 mg	Comprimés pelliculés blancs en forme de capsule portant l'inscription « CM » sur une face et « 155 » sur l'autre face.
50 mg + 850 mg	Comprimés pelliculés roses en forme de capsule portant l'inscription « CM » sur une face et « 358 » sur l'autre face.
50 mg + 1 000 mg	Comprimés pelliculés beiges en forme de capsule portant l'inscription « CM » sur une face et « 551 » sur l'autre face.
150 mg + 500 mg	Comprimés pelliculés jaunes en forme de capsule portant l'inscription « CM » sur une face et « 215 » sur l'autre face.
150 mg + 850 mg	Comprimés pelliculés jaunes pâles en forme de capsule portant l'inscription « CM » sur une face et « 418 » sur l'autre face.
150 mg + 1 000 mg	Comprimés pelliculés violets en forme de capsule portant l'inscription « CM » sur une face et « 611 » sur l'autre face.

Composition

Chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants :

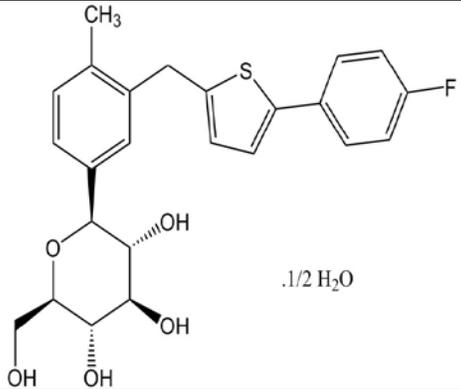
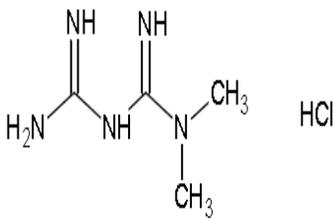
Noyau du comprimé : croscarmellose sodique, hypromellose (2910), stéarate de magnésium et cellulose microcristalline.

Pellicule : oxyde de fer noir (comprimés à 50 mg/850 mg et 150 mg/1 000 mg), oxyde de fer rouge (comprimés à 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/500 mg et 150 mg/1 000 mg), oxyde de fer jaune (comprimés à 50 mg/1 000 mg, 150 mg/500 mg, et 150 mg/850 mg), macrogol (polyéthylèneglycol), alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé), talc et dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse : canagliflozine plus chlorhydrate de metformine

Dénomination commune	canagliflozine	chlorhydrate de metformine
Nom chimique :	hémihydrate de (1 <i>S</i>)-1,5-anhydro-1-(3-{{[5-(4-fluorophényl)-2-thiényl]méthyl}}-4-méthylphényl)-D-glucitol	chlorhydrate de N, N-diméthylbiguanide
Formule moléculaire :	$C_{24}H_{25}FO_5S \cdot 1/2 H_2O$	$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$
Masse moléculaire :	<ul style="list-style-type: none"> • Hémihydrate : 453,53 • Anhydre : 444,52 	165,62
Formule développée :		
Propriétés physicochimiques :	La canagliflozine est pratiquement insoluble dans les milieux aqueux dont le pH est de 1,1 à 12,9. Aucune valeur pK_a n'est détectable pour cette substance.	Le chlorhydrate de metformine est franchement soluble dans des milieux aqueux variés, indépendamment du pH, et a une faible perméabilité.

ESSAIS CLINIQUES

Aucune étude clinique n'a été effectuée sur les comprimés INVOKAMET® (canagliflozine et chlorhydrate de metformine). Toutefois la bioéquivalence d'INVOKAMET® par rapport à la canagliflozine et la metformine co-administrées en comprimés distincts a été démontrée chez des sujets sains (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**). L'administration concomitante de canagliflozine et de metformine a été étudiée chez les patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie était mal contrôlée par un régime alimentaire et l'exercice physique et en tant que traitement d'appoint à d'autres antihyperglycémiants.

Canagliflozine

Cinq études contrôlées par placebo ou par traitement actif examinaient la canagliflozine en tant que traitement d'appoint à d'autres agents antihyperglycémiants : à la metformine pour deux des études (26 et 52 semaines), à la metformine et à une sulfonylurée (26 et 52 semaines) pour deux autres études et à la metformine et à la pioglitazone (26 semaines) pour la cinquième étude. Une étude portant sur des paramètres cardiovasculaires a été menée chez des patients atteints de diabète de type 2. Des analyses d'innocuité ont été menées sur la canagliflozine en tant que traitement d'appoint à une sulfonylurée et à de l'insuline. Une étude à long terme des effets sur la fonction rénale a également été réalisée chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'une néphropathie diabétique qui recevaient un traitement de fond conforme aux normes de soins, comprenant l'administration d'un inhibiteur de l'ECA et d'un ARA aux doses maximales tolérées conformément aux monographies respectives de ces produits.

Données démographiques et méthodologie des études

Tableau 13 : Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques portant sur des indications précises

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe (% F/H)
En traitement d'appoint à la metformine ($\geq 1\ 500$ mg/jour)					
DIA3006	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par traitement actif, et à groupes parallèles	canagliflozine à 100 ou à 300 mg/jour, ou sitagliptine à 100 mg/jour ou placebo 26 semaines	Total : 1 284 canagliflozine à 100 mg : 368 canagliflozine à 300 mg : 367 sitagliptine à 100 mg : 366 Placebo : 183	55,4 (21 à 79)	52,9/47,1
DIA3009	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par traitement actif, et à groupes parallèles	canagliflozine à 100 ou à 300 mg/jour, ou glimépiride à 1 à 8 mg (protocole d'ajustement posologique) 52 semaines	Total : 1 450 canagliflozine à 100 mg : 483 canagliflozine à 300 mg : 485 glimépiride : 482	56,2 (22 à 80)	47,9/52,1

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe (% F/H)
En traitement d'appoint à la metformine ($\geq 1\ 500$ mg/jour) et une sulfonylurée (dose stable)					
DIA3002	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, et à groupes parallèles	canagliflozine à 100 ou à 300 mg/jour, ou placebo 26 semaines	Total : 469 canagliflozine à 100 mg : 157 canagliflozine à 300 mg : 156 Placebo : 156	56,8 (27 à 79)	49,0/51,0
DIA3015	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par traitement actif, et à groupes parallèles	canagliflozine à 300 mg/jour ou sitagliptine à 100 mg/jour ou placebo 52 semaines	Total : 755 canagliflozine à 300 mg : 377 sitagliptine à 100 mg : 378	56,7 (21 à 91)	44,1/55,9
En traitement d'appoint à la metformine ($\geq 1\ 500$ mg/jour) et la pioglitazone (30 ou 45 mg/jour)					
DIA3012	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, et à groupes parallèles	canagliflozine à 100 ou à 300 mg/jour, ou placebo 26 semaines	Total : 342 canagliflozine à 100 mg : 113 canagliflozine à 300 mg : 114 placebo : 115	57,4 (27 à 78)	36,8/63,2
Paramètres cardiovasculaires					
DIA3008	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles	canagliflozine à 100 mg ou à 300 mg/jour, ou placebo Exposition moyenne de 223 semaines au médicament à l'étude	Total : 4 330 canagliflozine à 100 mg : 1 445 canagliflozine à 300 mg : 1 443 Placebo : 1 442	63 (32-87)	33,9/66,1
DIA4003	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles	canagliflozine à 100 mg augmenté à 300 mg/jour à la semaine 13 ou plus tard à la discrétion des investigateurs Exposition moyenne de 94 semaines au médicament à l'étude	Total : 5 813 canagliflozine à 100 mg avec augmentation de la dose : 2 907 Placebo : 2 906	64 (30-89)	37,2/62,8

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe (% F/H)
Paramètres rénaux					
DNE3001	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles	canagliflozine à 100 mg ou placebo Exposition moyenne de 115 semaines au médicament à l'étude	Total : 4 401 canagliflozine à 100 mg : 2 202 Placebo : 2 199	63 (30-89)	33,9/66,1
En traitement d'appoint à l'insuline et la metformine					
Sous-étude DIA3008 avec insuline (sous-ensemble)	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, et à groupes parallèles	canagliflozine à 100 ou à 300 mg/jour, ou placebo 18 semaines	Total : 731 canagliflozine à 100 mg : 241 canagliflozine à 300 mg : 246 Placebo : 244	57,0 (21 à 91)	46,1/53,9

¹ AH = antihyperglycémiant

Dans des études portant sur la canagliflozine en traitement d'appoint à la metformine, un total de 5 031 patients atteints de diabète de type 2 ont été randomisés dans six études cliniques contrôlées et à double insu portant sur l'efficacité et l'innocuité menées afin d'évaluer les effets de la canagliflozine sur le contrôle de la glycémie. La distribution raciale des patients était la suivante : 71 % de race blanche, 15 % de race asiatique, 5 % de race noire et 9 % d'autres races; environ 20 % étaient d'origine hispanique. Environ 54 % des patients étaient des hommes. L'âge moyen global des patients était de 59,6 ans (fourchette de 21 à 91 ans), dont 1 036 patients étaient âgés d'au moins 65 ans et 121 patients d'au moins 75 ans.

De plus, une étude de phase 2 contrôlée par placebo et à double insu de 18 semaines avec une administration biquotidienne (50 mg ou 150 mg de canagliflozine en association à la metformine) a été menée chez 279 patients parmi lesquels 186 patients étaient traités avec la canagliflozine en association avec la metformine.

Résultats des études

Chez les patients atteints de diabète de type 2, le traitement par la canagliflozine a entraîné des améliorations statistiquement significatives du taux d'HbA_{1C}, de la glycémie à jeun (GJ), de la glycémie postprandiale (GPP) 2 heures après le repas, et du poids corporel, comparativement au placebo. La canagliflozine a efficacement réduit le taux d'HbA_{1C} chez une grande diversité de patients, peu importe la durée de la maladie et l'utilisation concomitante d'antihyperglycémiant. La durabilité de ces réductions du taux d'HbA_{1C} a été démontrée dans le cadre de deux études de phase III. Au cours de ces études, l'atténuation de la réponse glycémique était faible avec la canagliflozine sur une période de 52 semaines, par opposition à la baisse de la réponse glycémique observée avec les traitements de référence.

Comparativement au placebo, des améliorations statistiquement significatives du contrôle de la glycémie ont été observées avec la canagliflozine lorsque celle-ci était administrée en traitement

d'appoint à la metformine, en traitement d'appoint à la metformine et une sulfonylurée, en traitement d'appoint à la metformine et la pioglitazone, ou en traitement d'appoint à l'insuline et la metformine.

De plus, des améliorations importantes du taux d'HbA_{1C} ont été observées avec la canagliflozine chez les patients âgés. Des réductions du taux d'HbA_{1C} ont été observées parmi les sous-groupes qui tenaient compte de l'âge, du sexe, de la race, de l'indice de masse corporelle (IMC) initial et de la fonction des cellules bêta au départ. Et comparativement au placebo, des réductions encore plus importantes du taux d'HbA_{1C} ont été observées chez les patients présentant un taux d'HbA_{1C} ou un DFG_e élevé au début de l'étude.

Traitement d'appoint

Traitement d'appoint à la metformine (étude DIA3006)

Au total, 1 284 patients dont le contrôle de la glycémie était inadéquat (taux d'HbA_{1C} ≥ 7 % à ≤ 10,5 %) avec la metformine en monothérapie (2 000 mg/jour ou au moins 1 500 mg/jour si la dose la plus élevée n'était pas tolérée) ont participé à une étude clinique multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et par traitement actif, comportant quatre groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité de la canagliflozine en traitement d'appoint à la metformine sur une période de 26 semaines. L'âge moyen des patients était de 55 ans, 47 % étaient des hommes et le DFG_e initial moyen était de 89 mL/min/1,73 m². Les patients qui prenaient déjà de la metformine (n = 1 009) au moment de la sélection et dont le contrôle de la glycémie était inadéquat ont pris part à une période de pré-inclusion sous placebo, à simple insu, de 2 semaines. Les autres patients qui prenaient de la metformine et un autre agent administré par voie orale ou une dose de metformine inférieure à la dose requise (n = 275) sont passés à un traitement par la metformine en monothérapie. Après avoir pris une dose stable de metformine en monothérapie pendant au moins huit semaines, les patients ont pris part à une période de préinclusion sous placebo, à simple insu, de 2 semaines. Les patients ont été randomisés pour recevoir en plus, une fois par jour, la canagliflozine à 100 mg, la canagliflozine à 300 mg, la sitagliptine à 100 mg ou un placebo.

Comme l'indique le Tableau 14, des baisses statistiquement significatives ($p < 0,001$) du taux d'HbA_{1C}, de la GJ, de la GPP, et du poids corporel ont été observées, comparativement au placebo. De plus, comparativement au placebo, un pourcentage plus élevé de patients ont obtenu un taux d'HbA_{1C} < 7,0 %. Comparativement au placebo, des baisses statistiquement significatives ($p < 0,001$) de la tension artérielle systolique ont été observées avec la canagliflozine à 100 mg et à 300 mg, soit des baisses respectives de -5,4 mm Hg et de -6,6 mm Hg.

Tableau 14 : Résultats de l'étude clinique contrôlée par placebo portant sur la canagliflozine administrée en traitement d'appoint à la metformine¹

Paramètre d'efficacité	canagliflozine + metformine 26 semaines		placebo + metformine (n = 183)
	100 mg (n = 368)	300 mg (n = 367)	
HbA_{1C} (%)			
Valeur initiale (moyenne)	7,94	7,95	7,96
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,79	-0,94	-0,17
Différence par rapport au placebo	-0,62 ²	-0,77 ²	s.o. ³

Paramètre d'efficacité	canagliflozine + metformine 26 semaines		placebo + metformine (n = 183)
	100 mg (n = 368)	300 mg (n = 367)	
(moyenne ajustée) (IC à 95 %)	(-0,76; -0,48)	(-0,91; -0,64)	
Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA_{1C} < 7 %	45,5 ²	57,8 ²	29,8
Glycémie à jeun (mmol/L)			
Valeur initiale (moyenne)	9,36	9,59	9,12
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-1,52	-2,10	0,14
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-1,65 ² (-1,99; -1,32)	-2,23 ² (-2,57; -1,90)	s.o. ³
Glycémie postprandiale (2 h) (mmol/L)			
Valeur initiale (moyenne)	14,30	14,54	13,81
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-2,66	-3,17	-0,55
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-2,12 ² (-2,73; -1,51)	-2,62 ² (-3,24; -2,01)	s.o. ³
Poids corporel			
Valeur initiale (moyenne) en kg	88,7	85,4	86,7
Variation en % par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-3,7	-4,2	-1,2
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-2,5 ² (-3,1; -1,9)	-2,9 ² (-3,5; -2,3)	s.o. ³

¹ Population en intention de traiter utilisant la dernière observation de l'étude avant l'administration d'un traitement de secours pour corriger la glycémie

² $p < 0,001$ par rapport au placebo

³ s.o. = sans objet

Étude contrôlée par traitement actif sur le traitement d'appoint à la metformine par rapport au glimépiride (étude DIA3009)

Au total, 1 450 patients dont le contrôle de la glycémie était inadéquat (taux d'HbA_{1C} $\geq 7\%$ à $\leq 9,5\%$) avec de la metformine en monothérapie ($\geq 2\,000$ mg/jour ou au moins $1\,500$ mg/jour si la dose la plus élevée n'était pas tolérée) ont participé à une étude clinique multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par traitement actif, comportant trois groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité de la canagliflozine en traitement d'appoint à la metformine sur une période de 52 semaines. L'âge moyen des patients était de 56 ans, 52 % étaient des hommes et le DFG_e initial moyen était de 90 mL/min/1,73 m². Les patients qui prenaient de la metformine (n = 928) à une dose stable précisée dans le protocole ont participé à une période de préinclusion sous placebo, à simple insu, de 2 semaines. Les autres patients (n = 522) ont commencé une période d'ajustement ou de stabilisation de la dose de metformine ou une période de sevrage de l'antihyperglycémiant, immédiatement suivie d'une période de préinclusion de 2 semaines. Après la période de préinclusion, les patients dont le contrôle de la glycémie était toujours inadéquat ont été randomisés pour recevoir en plus une fois par jour la canagliflozine à 100 mg, la canagliflozine à 300 mg ou le glimépiride (ajustement posologique de 6 à 8 mg autorisé pendant l'étude de 52 semaines).

Comme l'indiquent le Tableau 15 et la Figure 4, après 52 semaines, le traitement par la canagliflozine à 100 mg a entraîné des réductions comparables du taux d'HbA_{1C} (par rapport aux valeurs initiales) à celles observées avec le glimépiride (la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence observée entre les groupes est inférieure à la marge de non-

infériorité prédéfinie de 0,3 %). Le traitement par la canagliflozine à 300 mg a donné lieu à une réduction plus marquée ($p < 0,05$) par rapport aux valeurs initiales du taux d'HbA_{1C} comparativement au glimépiride (la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % étant inférieure à 0). Des baisses statistiquement significatives ($p < 0,001$) du poids corporel ont été observées avec la canagliflozine comparativement au glimépiride. Des baisses de la tension artérielle systolique ont été observées avec la canagliflozine à 100 mg et à 300 mg par comparaison au glimépiride, soit des baisses respectives de -3,5 mm Hg et de -4,8 mm Hg. La fréquence des épisodes d'hypoglycémie était significativement inférieure ($p < 0,001$) avec la canagliflozine comparativement au glimépiride.

Tableau 15 : Résultats de l'étude clinique de 52 semaines comparant la canagliflozine au glimépiride en traitement d'appoint à la metformine¹

Paramètre d'efficacité	canagliflozine + metformine 52 semaines		glimépiride (ajusté) + metformine (n = 482)
	100 mg (n = 483)	300 mg (n = 485)	
HbA_{1C} (%)			
Valeur initiale (moyenne)	7,78	7,79	7,83
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,82	-0,93	-0,81
Différence par rapport au glimépiride (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-0,01 ² (-0,11; 0,09)	-0,12 ² (-0,22; -0,02)	s.o. ³
Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA_{1C} < 7 %	53,6	60,1	55,8
Glycémie à jeun (mmol/L)			
Valeur initiale (moyenne)	9,18	9,09	9,20
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-1,35	-1,52	-1,02
Différence par rapport au glimépiride (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-0,33 (-0,56; -0,11)	-0,51 (-0,73; -0,28)	s.o. ³
Poids corporel			
Valeur initiale (moyenne) en kg	86,8	86,6	86,6
Variation en % par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-4,2	-4,7	1,0
Différence par rapport au glimépiride (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-5,2 ⁴ (-5,7; -4,7)	-5,7 ⁴ (-6,2; -5,1)	s.o. ³

¹ Population en intention de traiter utilisant la dernière observation de l'étude avant le recours à un traitement de secours pour corriger la glycémie

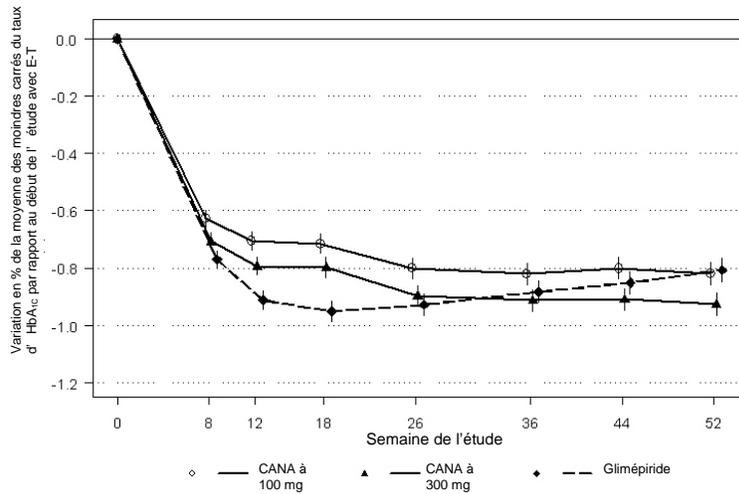
² A rempli le critère prédéfini de non-infériorité par rapport au glimépiride (la limite supérieure de l'IC à 95 % de la différence observée entre les groupes est inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de < 0,3 %). Les résultats d'une évaluation prédéfinie indiquaient que la limite supérieure de l'IC à 95 % pour la canagliflozine à 300 mg (mais pas pour la canagliflozine à 100 mg) était < 0, ce qui signifie que la canagliflozine à 300 mg a entraîné une réduction supérieure ($p < 0,05$) du taux d'HbA_{1C} par rapport au glimépiride.

³ s.o. = sans objet

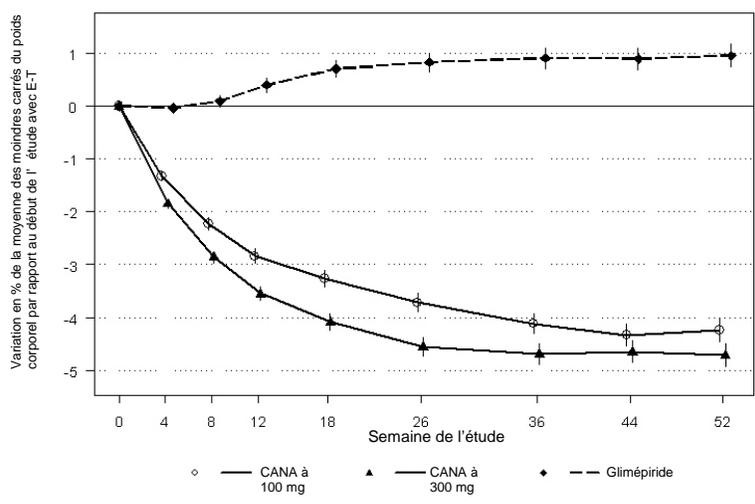
⁴ $p < 0,001$

⁵ Ne comprend que les patients pour lesquels on disposait des valeurs initiales et des valeurs obtenues après le début de l'étude.

Figure 4 : Variations moyennes par rapport au début de l'étude du taux d'HbA_{1C} (%) et du poids corporel sur une période de 52 semaines dans une étude comparant la canagliflozine au glimépiride en traitement d'appoint à la metformine



Remarque : La moyenne des moindres carrés et l'erreur-type (E-T), déterminées à chaque visite après le début de l'étude, sont fondées sur les données de l'analyse de la dernière observation reportée.



Remarque : La moyenne des moindres carrés et l'erreur-type (E-T), déterminées à chaque visite après le début de l'étude, sont fondées sur les données de l'analyse de la dernière observation reportée.

Traitement d'appoint à la metformine et à une sulfonylurée (étude DIA3002)

Au total, 469 patients dont le contrôle de la glycémie était inadéquat (taux d'HbA_{1C} ≥ 7 % à ≤ 10,5 %) avec la metformine (2 000 mg/jour ou au moins 1 500 mg/jour si la dose plus élevée n'était pas tolérée) en association avec une sulfonylurée (dose efficace maximale ou presque maximale) ont participé à une étude clinique multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et comportant trois groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité de la canagliflozine en traitement d'appoint à la metformine et une sulfonylurée sur une période de 26 semaines. L'âge moyen des patients était de 57 ans, 51 % étaient des hommes et le DFGe initial moyen était de 89 mL/min/1,73 m². Les patients qui prenaient des doses efficaces maximales ou presque maximales de metformine et d'une sulfonylurée (n = 372) ont pris part à une période de préinclusion sous placebo, à simple insu, de 2 semaines. Les autres patients

(n = 97) ont commencé une période d'ajustement ou de stabilisation de la dose de metformine et de sulfonyleurée ou une période de sevrage de l'antihyperglycémiant allant jusqu'à 12 semaines, immédiatement suivie d'une période de préinclusion de 2 semaines. À la fin de la période de préinclusion, les patients dont le contrôle de la glycémie était toujours inadéquat ont été randomisés pour recevoir en plus de la canagliflozine à 100 mg, de la canagliflozine à 300 mg ou un placebo une fois par jour.

Comme l'indique le Tableau 16, des baisses statistiquement significatives ($p < 0,001$) du taux d'HbA_{1C}, de la GJ et du poids corporel ont été observées par rapport au placebo. De plus, un pourcentage plus élevé de patients ont obtenu un taux d'HbA_{1C} < 7,0 % comparativement au placebo. Des baisses de la tension artérielle systolique ont été observées par comparaison avec le placebo avec la canagliflozine à 100 mg et à 300 mg, soit des baisses respectives de -2,2 mm Hg et de -1,6 mm Hg. Une hausse du nombre d'épisodes d'hypoglycémie a été observée au cours de cette étude (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Tableau 16 : Résultats de l'étude clinique contrôlée par placebo de 26 semaines portant sur la canagliflozine en traitement d'appoint à la metformine et une sulfonyleurée¹

Paramètre d'efficacité	canagliflozine + metformine et sulfonyleurée 26 semaines		placebo + metformine et sulfonyleurée (n = 156)
	100 mg (n = 157)	300 mg (n = 156)	
HbA_{1C} (%)			
Valeur initiale (moyenne)	8,13	8,13	8,12
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,85	-1,06	-0,13
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-0,71 ² (-0,90; -0,52)	-0,92 ² (-1,11; -0,73)	s.o. ³
Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA_{1C} < 7 %	43,2 ²	56,6 ²	18,0
Glycémie à jeun (mmol/L)			
Valeur initiale (moyenne)	9,60	9,34	9,42
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-1,01	-1,69	0,23
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-1,24 ² (-1,75; -0,73)	-1,92 ² (-2,43; -1,41)	s.o. ³
Poids corporel			
Valeur initiale (moyenne) en kg	93,5	93,5	90,8
Variation en % par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-2,1	-2,6	-0,7
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-1,4 ² (-2,1; -0,7)	-2,0 ² (-2,7; -1,3)	s.o. ³

¹ Population en intention de traiter utilisant la dernière observation de l'étude avant le recours à un traitement de secours pour corriger la glycémie

² $p < 0,001$ par rapport au placebo

³ s.o. = sans objet ou non évalué au cours de cette étude

Étude contrôlée par traitement actif sur le traitement d'appoint à la metformine et une sulfonyleurée par rapport à la sitagliptine (étude DIA3015)

Au total, 755 patients dont le contrôle de la glycémie était inadéquat (taux d'HbA_{1C} ≥ 7,0 % à ≤ 10,5 %) avec la metformine (2 000 mg/jour ou au moins 1 500 mg/jour si la dose plus élevée n'était pas tolérée) en association avec une sulfonyleurée (dose efficace maximale ou presque maximale) ont participé à une étude clinique multicentrique, à double insu, contrôlée par

traitement actif et comportant deux groupes parallèles. Cette étude visait à évaluer l'efficacité de la canagliflozine à 300 mg en traitement d'appoint à la metformine et une sulfonyleurée comparativement à la sitagliptine à 100 mg en traitement d'appoint à la metformine et une sulfonyleurée sur une période de 52 semaines. L'âge moyen des patients était de 57 ans, 56 % étaient des hommes et le DFGe initial moyen était de 88 mL/min/1,73 m². Les patients qui prenaient des doses efficaces maximales ou presque maximales de metformine et d'une sulfonyleurée (n = 716) ont pris part à une période de préinclusion sous placebo, à simple insu, de 2 semaines. Les autres patients (n = 39) ont commencé une période d'ajustement ou de stabilisation de la dose de metformine et de sulfonyleurée, allant jusqu'à 12 semaines, immédiatement suivie d'une période de préinclusion de 2 semaines. À la fin de la période de préinclusion, les patients dont le contrôle de la glycémie était toujours inadéquat ont été randomisés pour recevoir, en plus, de la canagliflozine à 300 mg ou de la sitagliptine à 100 mg.

Comme l'indiquent le Tableau 17 et la Figure 5, après 52 semaines, la canagliflozine à 300 mg a entraîné une réduction plus importante ($p < 0,05$) du taux d'HbA_{1C} que la sitagliptine à 100 mg (la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence observée entre les groupes est inférieure à 0). Par ailleurs, un pourcentage plus élevé de patients ont atteint un taux d'HbA_{1C} < 7,0 % avec la canagliflozine à 300 mg par rapport à la sitagliptine : 47,6 % des patients sous la canagliflozine à 300 mg par rapport à 35,3 % des patients sous sitagliptine. Comparativement aux patients sous sitagliptine à 100 mg, les patients traités par la canagliflozine à 300 mg ont présenté une réduction moyenne importante (en pourcentage) du poids corporel initial. Comparativement à la sitagliptine, une baisse statistiquement significative ($p < 0,001$) de la tension artérielle systolique a été observée avec la canagliflozine, soit une baisse de - 5,9 mm Hg. La hausse du nombre d'épisodes d'hypoglycémie a été comparable dans les deux groupes traités par la canagliflozine à 300 mg et la sitagliptine au cours de cette étude, ce qui concorde avec la hausse attendue des épisodes d'hypoglycémie lorsqu'un agent non associé aux hypoglycémies est ajouté à une sulfonyleurée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**). La proportion de patients ayant rempli les critères de retrait en raison de la glycémie (fondés sur la GJ jusqu'à la semaine 26, puis sur le taux d'HbA_{1C}) était inférieure chez les patients sous la canagliflozine à 300 mg (10,6 %) par rapport aux patients sous sitagliptine à 100 mg (22,5 %).

Tableau 17 : Résultats de l'étude clinique de 52 semaines comparant la canagliflozine à la sitagliptine en traitement d'appoint à la metformine et une sulfonylurée¹

	canagliflozine à 300 mg + metformine et sulfonylurée (n = 377)	sitagliptine à 100 mg + metformine et sulfonylurée (n = 378)
Paramètre d'efficacité		
HbA_{1C} (%)		
Valeur initiale (moyenne)	8,12	8,13
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-1,03	-0,66
Différence par rapport à la sitagliptine (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-0,37 ² (-0,50; -0,25)	s.o. ⁴
Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA_{1C} < 7 %	47,6	35,3
Glycémie à jeun (mmol/L)		
Valeur initiale (moyenne)	9,42	9,09
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-1,66	-0,32
Différence par rapport à la sitagliptine (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-1,34 (-1,66; -1,01)	s.o. ⁴
Poids corporel		
Valeur initiale (moyenne) en kg	87,6	89,6
Variation en % par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-2,5	0,3
Différence par rapport à la sitagliptine (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-2,8 ³ (-3,3; -2,2)	s.o. ⁴

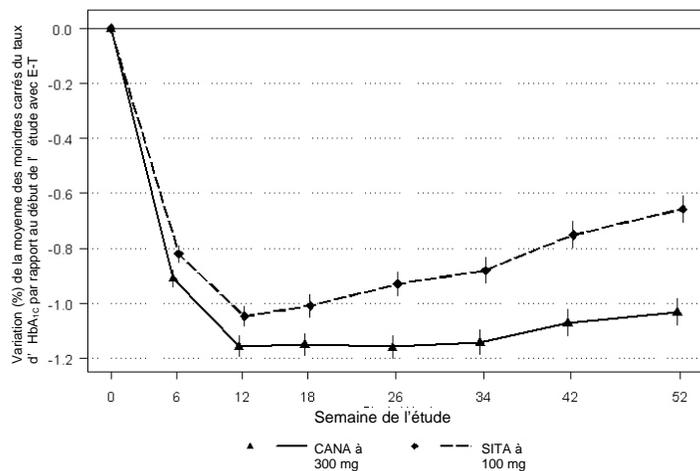
¹ Population en intention de traiter utilisant la dernière observation de l'étude avant le recours à un traitement de secours pour corriger la glycémie

² A rempli le critère prédéfini de non-infériorité par rapport à la sitagliptine (la limite supérieure de l'IC à 95 % de la différence observée entre les groupes est inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de < 0,3 %). Les résultats d'une évaluation prédéfinie indiquaient que la limite supérieure de l'IC à 95 % pour la canagliflozine à 300 mg était < 0, ce qui signifie que le traitement par la canagliflozine à 300 mg a entraîné une réduction supérieure ($p < 0,05$) du taux d'HbA_{1C} par rapport à la sitagliptine.

³ $p < 0,001$

⁴ s.o. = sans objet

Figure 5 : Variation moyenne par rapport au début de l'étude du taux d'HbA_{1C} (%) sur une période de 52 semaines dans une étude comparant la canagliflozine à la sitagliptine en traitement d'appoint à la metformine et une sulfonylurée



Remarque : La moyenne des moindres carrés et l'erreur-type (E-T), déterminées à chaque visite après le début de l'étude sont fondées sur les données de l'analyse de la dernière observation reportée.

Traitement d'appoint à la metformine et à la pioglitazone (étude DIA3012)

Au total, 342 patients dont le contrôle de la glycémie était inadéquat (taux d'HbA_{1C} $\geq 7,0$ % $\leq 10,5$ %) avec la metformine (2 000 mg/jour ou au moins 1 500 mg/jour si la dose plus élevée n'était pas tolérée) en association avec de la pioglitazone (30 ou 45 mg/jour) ont participé à une étude clinique multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et comportant trois groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité de la canagliflozine en traitement d'appoint à la metformine et à la pioglitazone sur une période de 26 semaines. L'âge moyen des patients était de 57 ans, 63 % étaient des hommes et le DFGe initial moyen était de 86 mL/min/1,73 m². Les patients qui prenaient déjà la metformine et la pioglitazone à une dose précisée dans le protocole (n = 163) ont pris part à une période de préinclusion sous placebo, à simple insu, de 2 semaines. Les autres patients (n = 181) ont commencé une période d'ajustement ou de stabilisation de la dose de metformine et de pioglitazone, allant jusqu'à 12 semaines, et comportant l'administration de doses stables de metformine et de pioglitazone pendant au moins 8 semaines. Cette période était immédiatement suivie d'une période de préinclusion de 2 semaines. À la fin de la période de préinclusion, les patients dont le contrôle de la glycémie était toujours inadéquat (n = 344) ont été randomisés pour recevoir en plus, une fois par jour, de la canagliflozine à 100 mg, de la canagliflozine à 300 mg ou un placebo.

Comme l'indique le Tableau 18, des baisses statistiquement significatives ($p < 0,001$) par rapport au placebo du taux d'HbA_{1C}, de la GJ comparativement au début de l'étude et du poids corporel ont été observées à la semaine 26 avec la canagliflozine. Par ailleurs, un pourcentage plus élevé de patients ont obtenu un taux d'HbA_{1C} $< 7,0$ % comparativement au placebo. Des baisses statistiquement significatives de la tension artérielle systolique ont également été observées par comparaison au placebo avec la canagliflozine à 100 mg et à 300 mg, soit des baisses respectives de -4,1 mm Hg ($p = 0,005$) et de -3,5 mm Hg ($p = 0,016$).

Tableau 18 : Résultats de l'étude clinique contrôlée par placebo de 26 semaines portant sur la canagliflozine en traitement d'appoint à la metformine et à la pioglitazone¹

Paramètre d'efficacité	canagliflozine + metformine et pioglitazone 26 semaines		placebo + metformine et pioglitazone (n = 115)
	100 mg (n = 113)	300 mg (n = 114)	
HbA_{1C} (%)			
Valeur initiale (moyenne)	7,99	7,84	8,00
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,89	-1,03	-0,26
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-0,62 ² (-0,81; -0,44)	-0,76 ² (-0,95; -0,58)	s.o. ³
Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA_{1C} < 7 %	46,9 ²	64,3 ²	32,5
Glycémie à jeun (mmol/L)			
Valeur initiale (moyenne)	9,38	9,11	9,13
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-1,49	-1,84	0,14
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-1,63 ² (-2,05; -1,21)	-1,98 ² (-2,41; -1,56)	s.o. ³
Poids corporel			
Valeur initiale (moyenne) en kg	94,2	94,4	94
Variation en % par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-2,8	-3,8	-0,1
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-2,7 ² (-3,6; -1,8)	-3,7 ² (-4,6; -2,8)	s.o. ³

¹ Population en intention de traiter utilisant la dernière observation de l'étude avant le recours à un traitement de secours pour corriger la glycémie

² $p < 0,001$ par rapport au placebo

³ s.o. = sans objet ou non évalué au cours de cette étude

Traitement d'appoint à l'insuline et à la metformine (résultats provenant d'une sous-étude de l'étude DIA3008)

Au total, 1 718 patients dont le contrôle glycémique était inadéquat (taux d'HbA_{1C} $\geq 7,0$ % à $\leq 10,5$ %) avec ≥ 30 unités/jour d'insuline ou avec l'insuline en traitement d'appoint à d'autres antihyperglycémiques ont participé à une sous-étude (d'une étude portant sur des paramètres cardiovasculaires) multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et comportant trois groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité de la canagliflozine en traitement d'appoint à l'insuline sur une période de 18 semaines. L'âge moyen des patients était de 63 ans, 66 % étaient des hommes et le DFGe initial moyen était de 75 mL/min/1,73 m². Les patients qui recevaient des doses d'insuline basale, en bolus ou basale/bolus (la majorité des patients suivant un traitement de base par l'insuline basale/bolus) pendant au moins 10 semaines ont participé à une période de préinclusion sous placebo, à simple insu, de 2 semaines. À la fin de la période de préinclusion, les patients dont le contrôle de la glycémie était toujours inadéquat ont été randomisés pour recevoir en plus, une fois par jour, de la canagliflozine à 100 mg, de la canagliflozine à 300 mg ou un placebo. Au début de l'étude, la dose quotidienne moyenne d'insuline était de 83 unités, dose comparable dans tous les groupes de traitement.

Un sous-groupe de 731 patients ayant un contrôle glycémique inadéquat ont reçu la canagliflozine en association avec la metformine et ≥ 30 unités/jour d'insuline pendant 18 semaines. Le Tableau 19 montre que des baisses statistiquement significatives ($p < 0,001$) par rapport au placebo du taux d'HbA_{1C}, de la GJ et du poids corporel ont été observées à la

semaine 18 chez les patients sous insuline + metformine. Par ailleurs, un pourcentage plus élevé de patients ont atteint un taux d'HbA_{1C} < 7,0 % comparativement au placebo. Des réductions de la tension artérielle systolique ont été observées avec la canagliflozine à 100 mg et à 300 mg, soit des baisses respectives de - 2,9 mm Hg ($p = 0,011$) et de - 4,8 mm Hg ($p < 0,001$), par comparaison au placebo. Une hausse du nombre d'épisodes d'hypoglycémie a été observée au cours de cette étude (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Tableau 19 : Résultats de l'étude clinique contrôlée par placebo de 18 semaines portant sur la canagliflozine en traitement d'appoint à l'insuline à une dose ≥ 30 unités/jour (avec insuline et metformine)¹

Paramètre d'efficacité	canagliflozine + insuline + metformine 18 semaines		placebo + insuline + metformine (n = 244)
	100 mg (n = 241)	300 mg (n = 246)	
HbA_{1C} (%)			
Valeur initiale (moyenne)	8,28	8,21	8,21
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,66	-0,77	0,01
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-0,67 ² (-0,79; -0,55)	-0,78 ² (-0,90; -0,66)	s.o. ³
Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA_{1C} < 7 %	19,6 ²	26,7 ²	7,1
Glycémie à jeun (mmol/L)			
Valeur initiale	9,38	9,35	9,34
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-1,06	-1,48	0,09
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-1,15 ² (-1,56; -0,73)	-1,57 ² (-1,98; -1,16)	s.o. ³
Poids corporel			
Valeur initiale (moyenne) en kg	97,4	98,4	99,9
Variation en % par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-1,9	-2,7	0,0
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-1,9 ² (-2,4; -1,5)	-2,7 ² (-3,2; -2,3)	s.o. ³

¹ Population en intention de traiter utilisant la dernière observation de l'étude avant le recours à un traitement de secours pour corriger la glycémie

² $p < 0,001$ par rapport au placebo

³ s.o. = sans objet

Résultats cardiovasculaires (CANVAS [DIA3008] et CANVAS-R [DIA4003])

Dans cette section l'acronyme ÉCIM (événement cardiovasculaire indésirable majeur) est l'équivalent de l'acronyme anglais MACE (Major Adverse Cardiovascular Event).

L'effet de la canagliflozine sur le risque cardiovasculaire chez les adultes atteints de diabète de type 2 qui avaient une maladie cardiovasculaire établie ou présentaient un risque de maladie cardiovasculaire (deux facteurs de risque ou plus) a été évalué dans le cadre du programme CANVAS (études CANVAS et CANVAS-R). Ces études étaient multicentriques et multinationales, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlées par placebo et à groupes parallèles. Elles étaient conçues pour observer les événements cardiovasculaires indésirables majeurs (ÉCIM) et leur délai d'apparition, et avaient des critères d'inclusion et d'exclusion similaires, de même qu'une population de patients semblable. Ces études ont comparé le risque de survenue d'un ÉCIM qui englobe le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel et l'accident vasculaire cérébral non mortel, associé au traitement par la canagliflozine ou au placebo avec un traitement de fond conforme aux normes courantes de traitement du diabète et de la maladie cardiovasculaire athérosclérotique. Les paramètres additionnels prédéterminés validés étaient le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde mortel ou non mortel, l'accident vasculaire cérébral mortel ou non mortel, l'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque et la mortalité toutes causes confondues.

Dans l'étude CANVAS, les sujets recevaient au hasard (selon une répartition 1:1:1) la canagliflozine à 100 mg, la canagliflozine à 300 mg ou le placebo correspondant. Dans l'étude CANVAS-R, les sujets recevaient au hasard (selon une répartition 1:1) la canagliflozine à 100 mg ou le placebo correspondant; une augmentation de la dose de canagliflozine jusqu'à 300 mg était permise (en fonction de la tolérabilité et des besoins glycémiques) à la semaine 13 ou à des visites ultérieures, à la discrétion de l'investigateur. Les traitements concomitants antidiabétiques et les traitements concomitants contre l'athérosclérose pouvaient être ajustés, à la discrétion des investigateurs, pour s'assurer que les participants étaient traités conformément aux normes de soins de ces maladies.

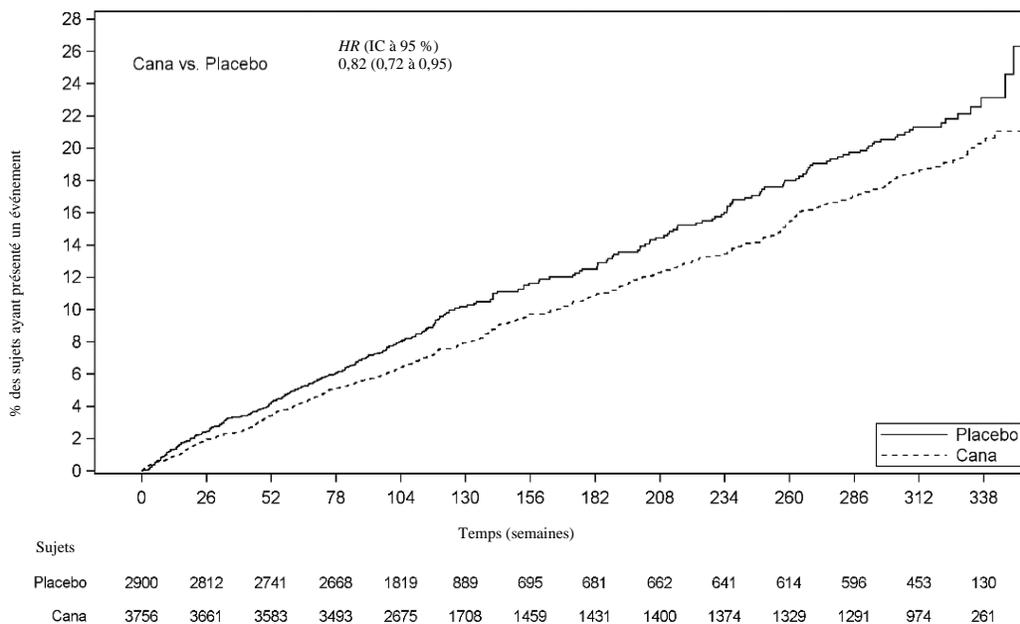
Un nombre total de 10 134 patients ont été traités (4 327 patients dans l'étude CANVAS et 5 807 patients dans l'étude CANVAS-R; un nombre total de 4 344 patients ont reçu au hasard le placebo et 5 790, la canagliflozine). Pour les essais intégrés CANVAS, la durée moyenne du traitement était de 149,2 semaines (moyenne de 222,8 semaines pour l'étude CANVAS et de 94,4 semaines pour l'étude CANVAS-R) et la durée moyenne du suivi de 188,2 semaines (moyenne de 295,9 semaines pour CANVAS et de 108,0 semaines pour CANVAS-R). Les données sur le statut vital ont été obtenues pour 99,6 % des sujets participant aux études. La proportion de sujets ayant terminé l'étude a été de 96,0 %. Environ 78 % de la population était de race blanche, 13 % était asiatique et 3 %, de race noire. L'âge moyen des patients était de 63 ans; environ 64 % des patients étaient de sexe masculin. Tous les patients de l'étude avaient un diabète de type 2 non maîtrisé au départ (taux d'HbA_{1c} $\geq 7,0$ % et $\leq 10,5$ %). Le taux moyen d'HbA_{1c} au départ était de 8,2 % et la durée moyenne du diabète, de 13,5 ans. Au début de l'étude, 80 % des patients présentaient une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale, et 20 % présentaient une altération modérée de la fonction rénale (DFGe moyen de 77 mL/min/1,73 m²). Le DFGe était de 30 à moins de 45 mL/min/1,73 m² chez 526 patients, de 45 à moins de 60 mL/min/1,73 m² chez 1 485 patients et de 60 à moins de 90 mL/min/1,73 m² chez 5 625 patients. Au début de l'étude, 99 % des patients étaient traités par un ou plusieurs

médicaments antidiabétiques, y compris la metformine (77 %), l'insuline (50 %) et une sulfonylurée (43 %).

Soixante-six pourcent des sujets avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire établie; 56 % avaient des antécédents de maladie coronarienne; 19 % des patients avaient une maladie vasculaire cérébrale et 21 % une maladie vasculaire périphérique; 14 % avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque. Au début de l'étude, les patients présentaient une tension artérielle systolique moyenne de 137 mm Hg, une tension artérielle diastolique moyenne de 78 mm Hg, un taux moyen de C-LDL de 2,29 mmol/L, un taux moyen de C-HDL de 1,2 mmol/L et un rapport moyen albumine/créatinine urinaires de 115 mg/g. Au départ, environ 80 % des patients recevaient des inhibiteurs du système rénine-angiotensine, 54 % des bêta-bloquants, 13 % des diurétiques de l'anse, 36 % des diurétiques autres que des diurétiques de l'anse, 75 % des statines et 74 % des agents antiplaquettaires (y compris de l'aspirine).

Le paramètre d'évaluation principal du programme CANVAS était le délai avant la survenue d'un ÉCIM défini comme paramètre d'évaluation composite, soit un décès d'origine cardiovasculaire, un infarctus du myocarde non mortel ou un accident vasculaire cérébral non mortel, tous les événements étant pris en compte jusqu'à la fin de l'essai. Le *hazard ratio* (HR) des ÉCIM chez les patients traités par la canagliflozine par rapport à ceux qui recevaient le placebo et l'intervalle de confiance à 95 % ont été estimés au moyen d'un modèle de régression aléatoire proportionnelle de Cox (stratifié en fonction de l'étude et de la maladie cardiovasculaire établie [HR : 0,86; IC à 95 % : 0,75 à 0,97; $p < 0,0001$ pour la non-infériorité; $p = 0,0158$ pour la supériorité]). Selon l'hypothèse principale, l'ensemble des traitements par canagliflozine (CANVAS et CANVAS-R) s'est révélé non inférieur au placebo puisque la limite supérieure de l'IC à 95 % était au-dessous de 1,3, et supérieur au placebo puisque la limite supérieure de l'IC à 95 % était aussi en deçà de 1,0. Chaque composante des ÉCIM formant le paramètre d'évaluation composite a montré une réduction similaire lorsqu'elle a été analysée comme paramètre d'évaluation indépendant (voir la Figure 6). Les résultats obtenus avec les doses de canagliflozine à 100 mg et à 300 mg correspondaient aux résultats obtenus dans les groupes combinés de dose. La réduction de l'incidence des ÉCIM était due principalement aux résultats du sous-groupe de patients atteints d'une maladie cardiovasculaire établie (HR 0,82; IC à 95 % : 0,72 à 0,95) (voir la Figure 6), alors que pour le sous-groupe de patients ayant seulement des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire au départ, l'IC à 95 % du *hazard ratio* comprenait la valeur 1 (HR : 0,98; IC à 95 % : 0,74 à 1,30).

Figure 8 : Délai avant la première occurrence d'un ÉCIM (sujets atteints d'une maladie cardiovasculaire établie)



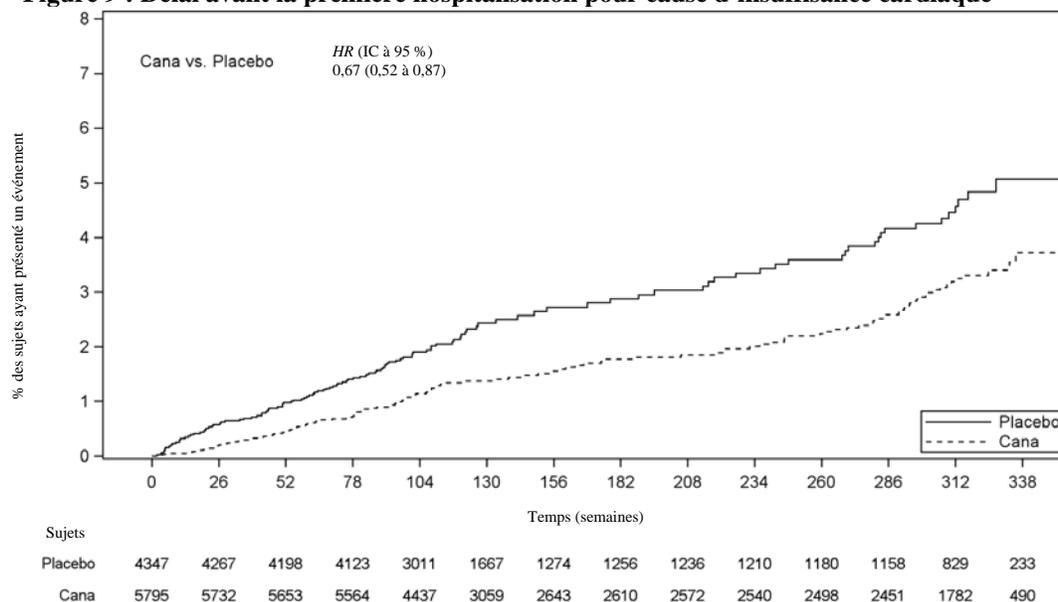
Dans le cadre du programme CANVAS, les sujets traités par la canagliflozine ont présenté un risque plus faible d'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque, comparativement aux patients ayant reçu le placebo.

Tableau 20 : Effet du traitement sur l'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque et sur le paramètre composite de décès d'origine cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque

	Placebo n = 4 347 Taux d'événements par 100 années- patients	Canagliflozine n = 5 795 Taux d'événements par 100 années- patients	Hazard ratio vs placebo (IC à 95 %)
Hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque (délai avant la première occurrence; ensemble de l'analyse selon l'intention de traiter)	0,87	0,55	0,67 (0,52 à 0,87) ¹
Décès ou hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque (délai avant la première occurrence; ensemble de l'analyse selon l'intention de traiter)	0,97	0,64	0,70 (0,55 à 0,89)

¹ $p = 0,0021$; valeur nominale.

Figure 9 : Délai avant la première hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque



Résultats rénaux et cardiovasculaires chez des patients atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique (CREDESCENCE DNE3001)

L'étude CREDESCENCE (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*) a évalué l'effet de la canagliflozine à 100 mg comparativement au placebo sur la progression vers l'insuffisance rénale terminale (IRT), le doublement du taux de créatinine sérique et les décès d'origine rénale ou cardiovasculaire chez des adultes atteints de diabète de type 2 et d'une néphropathie diabétique avec un DFGe de 30 à moins de 90 mL/min/1,73 m²) et une albuminurie (créatinine > 33,9 et ≤ 565,6 mg/mmol). Ces patients recevaient un traitement conforme aux normes de soins, comprenant l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) aux doses maximales tolérées conformément aux monographies respectives de ces produits. Cette étude multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo était conçue pour observer les événements indésirables et comportait deux groupes parallèles.

Dans l'étude CREDESCENCE, les sujets ont été assignés au hasard selon un rapport de 1:1 au traitement par la canagliflozine à 100 mg ou au placebo et stratifiés en fonction de la valeur du DFGe au départ à savoir : DFGe ≥ 30 et < 45 mL/min/1,73 m², DFGe ≥ 45 et < 60 mL/min/1,73 m² et DFGe ≥ 60 et < 90 mL/min/1,73 m². Le traitement par la canagliflozine à 100 mg était poursuivi jusqu'à l'instauration d'une dialyse ou jusqu'au moment d'une transplantation rénale.

Au total, 4 401 sujets ont été randomisés (2 199 assignés au hasard au groupe placebo et 2 202 au groupe canagliflozine à 100 mg), suivis pendant une durée moyenne de 136 semaines et inclus dans l'analyse selon l'intention de traiter. Quatre des sujets randomisés n'ont pas reçu le médicament, ce qui a réduit le nombre de sujets pour les analyses sous traitement à 4 397 sujets (exposés pendant une période moyenne de 115 semaines). Les données sur le statut vital ont été obtenues pour 99,9 % des sujets participant à l'étude. La majorité (67 %) de la population à l'étude s'identifiait comme étant de race blanche, 20 % d'origine asiatique et 5 % de race noire;

32 % de l'ensemble des sujets étaient d'origine ethnique hispanique ou latino-américaine. L'âge moyen des patients était de 63 ans, et environ 66 % des patients étaient de sexe masculin.

Au début de l'étude, le taux moyen d'HbA_{1c} était de 8,3 % (53,2 % des sujets avaient un taux initial d'HbA_{1c} d'au moins 8 %) et le rapport albumine/créatinine urinaire médian de 104,75 mg/mmol. Les antihyperglycémifiants (AH) le plus fréquemment utilisés au départ étaient l'insuline (65,5 %), les biguanides (57,8 %) et les sulfonylurées (28,8 %). Presque tous les sujets (99,9 %) étaient traités par un inhibiteur de l'ECA ou un ARA au moment de la répartition aléatoire. Au départ, environ 92 % des sujets recevaient un traitement cardiovasculaire (excluant les inhibiteurs de l'ECA et les ARA), environ 60 % prenaient un agent antithrombotique (y compris l'aspirine) et 69 %, des statines.

Le DFGe moyen au départ était de 56,2 mL/min/1,73 m² et environ 60 % des participants avaient un DFGe initial inférieur à 60 mL/min/1,73 m². Les sujets étaient atteints de diabète depuis environ 16 ans en moyenne. Le pourcentage de sujets qui avaient déjà une maladie cardiovasculaire était de 50,4 %, et 14,8 % avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque. Alors que la totalité de la population à l'étude était atteinte d'une néphropathie au départ, environ 64 % des participants présentaient au moins 2 complications microvasculaires (c.-à-d. une néphropathie diabétique et une autre complication microvasculaire). Au début de l'étude, 5,4 % des sujets du groupe canagliflozine à 100 mg et 5,2 % des sujets du groupe placebo avaient déjà subi une amputation.

Le principal critère d'évaluation composite de l'étude CREDENCE comprenait le délai avant la première occurrence des événements suivants : IRT (définie par un DFGe inférieur à 15 mL/min/1,73 m², l'instauration d'une dialyse à long terme ou une transplantation rénale), doublement du taux de créatinine sérique et décès d'origine rénale ou cardiovasculaire. La canagliflozine à 100 mg a permis de réduire de manière significative le risque de première occurrence des événements du principal critère d'évaluation composite, soit l'IRT, le doublement du taux de créatinine sérique et le décès d'origine rénale ou cardiovasculaire [$p < 0,0001$; $HR : 0,70$; IC à 95 % : 0,59 à 0,82] (voir la Figure 10 et Figure 11). L'effet du traitement s'est traduit par une réduction de la progression vers l'IRT, du doublement de la créatinine sérique et des décès cardiovasculaires. Il y a eu peu de décès d'origine rénale pendant l'essai. De manière générale, l'efficacité de la canagliflozine à 100 mg quant au principal critère d'évaluation composite était constante parmi les principaux sous-groupes démographiques et pathologiques, y compris parmi un sous-groupe défini selon les 3 strates de DFGe.

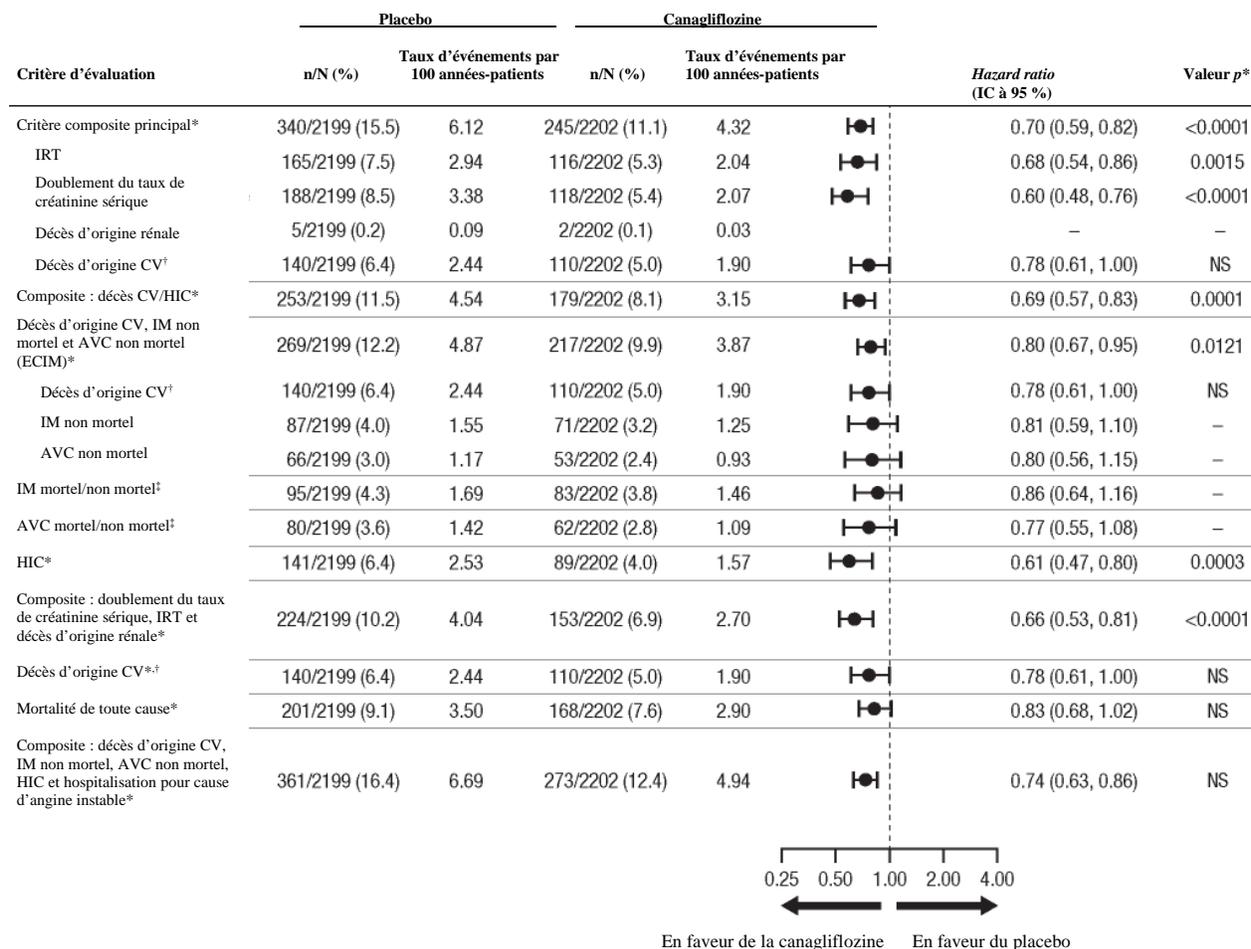
La canagliflozine à 100 mg a permis de réduire significativement le risque associé aux critères d'évaluation secondaires suivants, comme le montre la Figure 10 ci-dessous : critère composite comprenant le décès d'origine cardiovasculaire et l'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque [$HR : 0,69$; IC à 95 % : 0,57 à 0,83; $p = 0,0001$], les ÉCIM (comprenant l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel et le décès d'origine cardiovasculaire) [$HR : 0,80$; IC à 95 % : 0,67 à 0,95; $p = 0,0121$], l'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque [$HR : 0,61$; IC à 95 % : 0,47 à 0,80; $p = 0,0003$], et le critère d'évaluation composite de la fonction rénale (comprenant l'IRT, le doublement du taux de créatinine sérique et le décès d'origine rénale) [$HR : 0,66$; IC à 95 % : 0,53 à 0,81; $p < 0,0001$].

Pour le critère d'évaluation principal comme pour les critères d'évaluation secondaires, le HR chez les sujets traités par la canagliflozine à 100 mg par rapport aux patients sous placebo ainsi que l'intervalle de confiance (IC) à 95 % associé ont été estimés au moyen d'un modèle de régression aléatoire proportionnelle de Cox, avec le traitement comme variable explicative et

stratifiés selon le DFGe au départ (DFGe ≥ 30 et < 45 mL/min/1,73 m², DFGe ≥ 45 et < 60 mL/min/1,73 m², DFGe ≥ 60 et < 90 mL/min/1,73 m²).

Figure 10 : Effet du traitement selon les critères d'évaluation composites principal et secondaires et leurs composantes

Graphique en forêt des *hazard ratios* et intervalles de confiance à 95 % relatifs au principal critère d'évaluation composite et aux critères d'évaluation secondaires et leurs composantes (ensemble d'analyse selon l'intention de traiter)



IC : intervalle de confiance; IRT : insuffisance rénale terminale; CV : cardiovasculaire; NS : non significatif; HIC : hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque; IM : infarctus du myocarde; AVC : accident vasculaire cérébral; ECIM est le composite à trois points Événements Cardiovasculaires Indésirables Majeurs (décès d'origine CV, IM non mortel et AVC non mortel).

Les composantes individuelles ne représentent pas une distribution du résultat composite, mais plutôt le nombre total de sujets ayant présenté un événement au cours de l'étude.

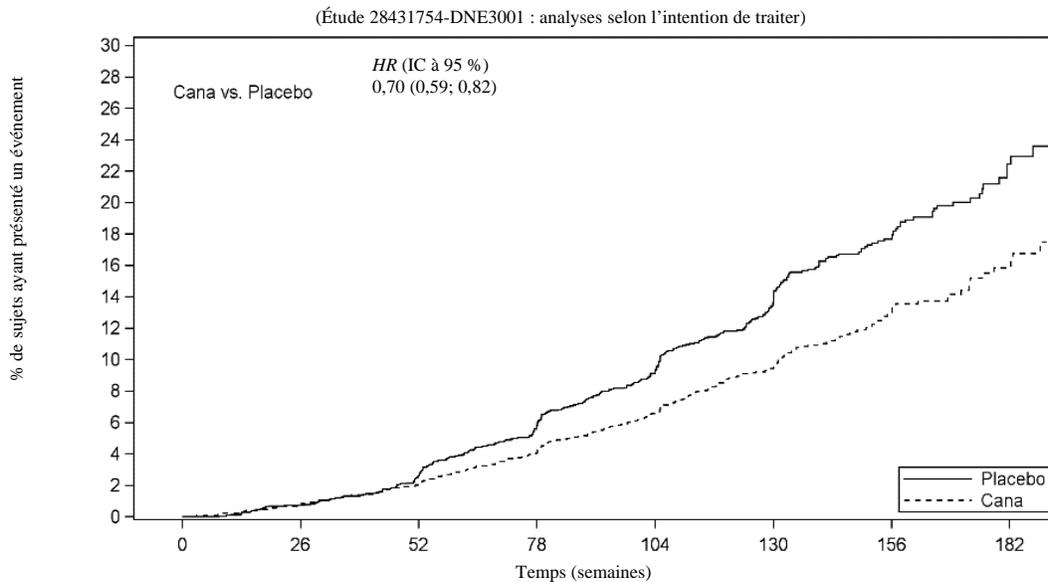
* Les tests des paramètres d'efficacité primaires et secondaires ont été effectués en utilisant un niveau alpha bilatéral de 0,022 et 0,038, respectivement.

† Le décès d'origine CV est présenté à la fois comme une composante du principal critère d'évaluation composite, comme une composante des ECIM et comme critère d'évaluation secondaire ayant été soumis à une vérification formelle des hypothèses.

‡Les IM mortels/non mortels et les AVC mortels/non mortels n'ont pas été présélectionnés dans la séquence de test hiérarchique et sont considérés comme des paramètres exploratoires.

Comme le montre ci-dessous le graphique de Kaplan-Meier du délai avant la première occurrence d'un événement lié au principal critère d'évaluation composite (IRT, doublement de la créatinine sérique, décès d'origine rénale et décès d'origine CV), les courbes ont commencé à se séparer à la semaine 52 et ont continué à diverger par la suite (voir Figure 11).

Figure 11 : Délai avant la première occurrence d'un événement lié au principal critère d'évaluation composite (IRT, doublement de la créatinine sérique, décès d'origine rénale et décès d'origine CV)

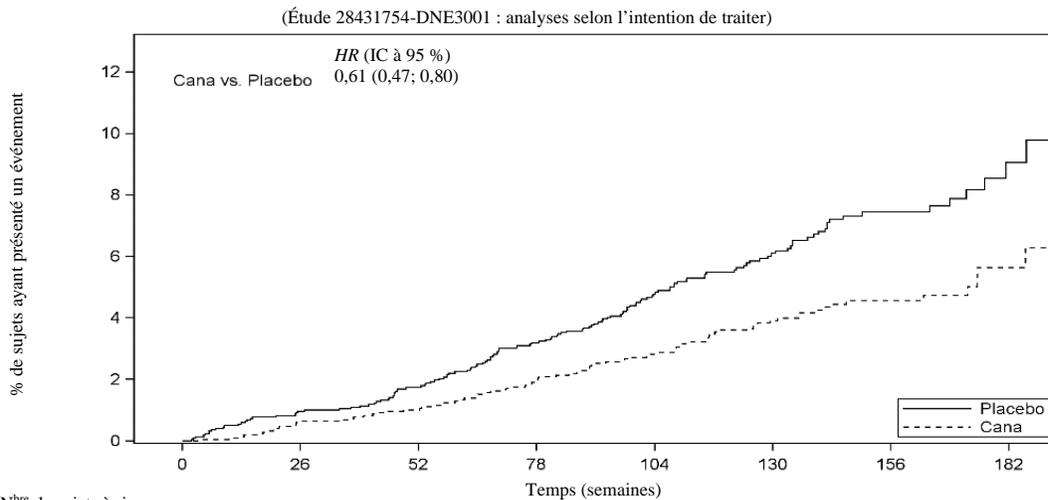


N^{bre} de sujets à risque

Placebo	2199	2178	2132	2047	1725	1129	621	170
Cana	2202	2181	2145	2081	1786	1211	646	196

Le graphique de Kaplan-Meier du délai avant la première occurrence d'une hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque, au fil du temps est présenté à la Figure 12. La canagliflozine a réduit de manière significative le risque d'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque par rapport au placebo ($HR : 0,61$; $IC \text{ à } 95 \% : 0,47 \text{ à } 0,80$; $p = 0,0003$). Les courbes de Kaplan-Meier se sont séparées au cours des 26 premières semaines de traitement et ont continué à diverger par la suite.

Figure 12 : Délai avant la première hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque

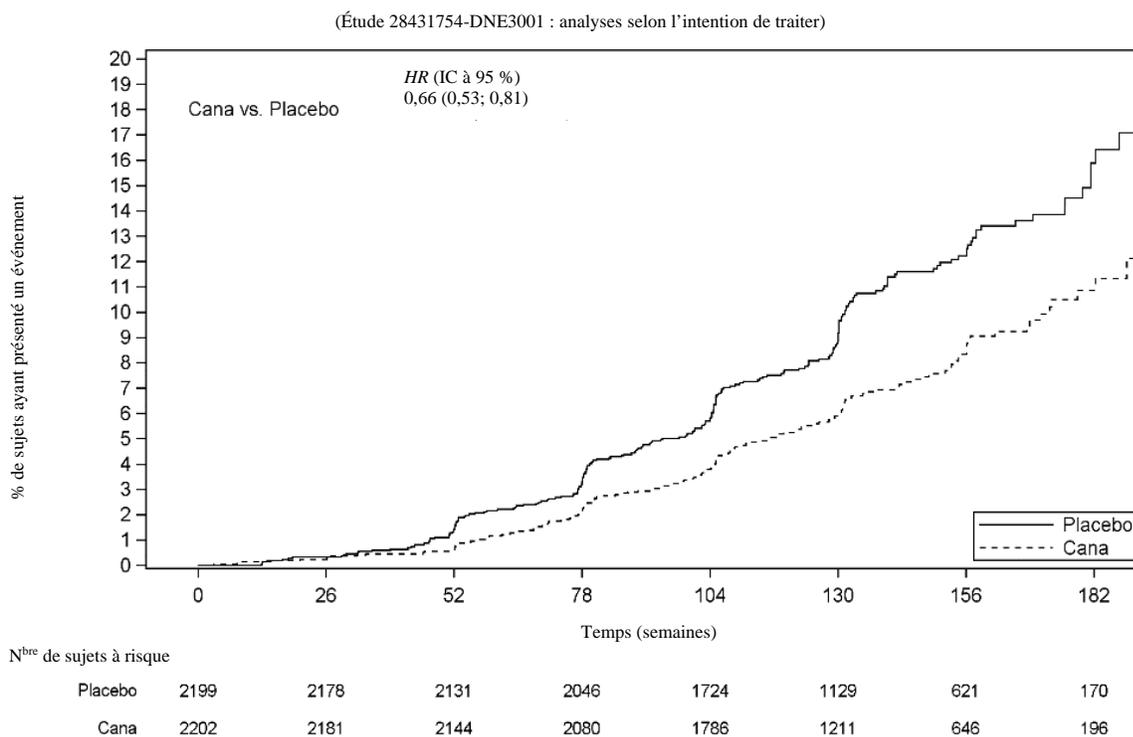


N^{bre} de sujets à risque

Placebo	2199	2165	2122	2043	1735	1147	638	170
Cana	2202	2171	2131	2076	1789	1226	668	199

Le graphique de Kaplan-Meier du délai avant la première occurrence d'un événement lié au critère d'évaluation composite rénal secondaire (doublement de la créatinine sérique, IRT et décès d'origine rénale) au fil du temps est présenté à la Figure 13. La canagliflozine a réduit de manière significative le risque de survenue d'un événement du critère d'évaluation rénal composite secondaire par rapport au placebo ($HR : 0,66$; IC à 95 % : 0,53 à 0,81; $p < 0,0001$). Les courbes de Kaplan-Meier se sont séparées au cours des 52 premières semaines de traitement et ont continué à diverger par la suite.

Figure 13 : Délai avant la première occurrence d'un événement lié au critère d'évaluation composite rénal (doublement de la créatinine sérique/IRT/décès d'origine rénale)



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études pharmacologiques *in vitro*

Canagliflozine

Dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO-K1) surexprimant le SGLT1 humain (SGLT1h) ou le SGLT2h, la canagliflozine s'est révélée être un inhibiteur puissant et sélectif du SGLT2 avec des concentrations inhibitrices à 50 % (CI₅₀) de 4,2 nM et de 663 nM contre le SGLT2h et le SGLT1h, respectivement. Des valeurs similaires de CI₅₀ de 3,7 nM et de 555 nM ont été obtenues respectivement pour le SGLT2 et le SGLT1 du rat exprimé dans des cellules CHO-K1.

Études pharmacologiques *in vivo*

Canagliflozine

Chez des souris et des rats diabétiques ainsi que chez des chiens obèses, la canagliflozine a produit une hausse proportionnelle à la dose de l'excrétion urinaire du glucose et a également entraîné une baisse de la glycémie. Au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), la canagliflozine a amélioré la tolérance au glucose chez des souris normales, chez des rats Zucker diabétiques et obèses (ZDF) et chez des chiens obèses. Un traitement par la canagliflozine (1 mg/kg, dose orale unique) a entraîné une nette baisse du seuil rénal du glucose (SR_G) moyen chez les rats ZDF de 415 à 140 mg/dl (~23 à 8 mmol/L). Chez les rats ZDF, la répétition de traitements quotidiens par la canagliflozine pendant quatre semaines a réduit de façon proportionnelle à la dose la glycémie postprandiale, la glycémie à jeun et le taux d'HbA_{1C}. Ces traitements répétés ont également amélioré la fonction des cellules bêta, tel que l'indique la hausse proportionnelle à la dose du taux plasmatique d'insuline chez les rats ZDF. De plus, des doses répétées de canagliflozine sur une période allant jusqu'à 4 semaines chez des souris obèses (*ob/ob*) et des souris rendues obèses par un régime alimentaire ont entraîné une perte pondérale et une amélioration de la tolérance au glucose au test d'HGPO.

Chlorhydrate de metformine

L'absorption de la metformine est relativement lente et peut s'étendre sur environ 6 heures. Des études menées chez des animaux avec la metformine marquée au ¹⁴C ont montré que la metformine ne se concentrait pas dans les cellules hépatiques et qu'elle n'était pas excrétée dans la bile; elle se concentre plutôt dans la muqueuse intestinale et les glandes salivaires.

Il a été montré que la concentration sanguine de metformine consécutive à l'administration de 2 g de ce médicament demeurait inférieure à 10 µg/mL, même à la concentration plasmatique maximale, obtenue 2 heures après l'absorption. Les analyses effectuées ont permis de montrer que la metformine n'exerçait aucune action notable sur l'organisme autre que son activité métabolique particulière.

Chez l'animal sain, l'administration de metformine n'entraîne de réduction de la glycémie que lorsque la dose administrée est très près de la dose létale. La sensibilité à la metformine varie d'une espèce animale à l'autre. En revanche, les animaux atteints de diabète provoqué expérimentalement sont nettement plus sensibles à des doses plus faibles de metformine, à condition qu'il y ait toujours sécrétion d'insuline.

L'action antihyperglycémiant de la metformine est probablement médiée par l'insuline. La metformine améliore le coefficient d'assimilation du glucose (K) et le coefficient d'efficacité de l'insuline.

Certains résultats semblent indiquer que la prise de metformine normalise la sécrétion de l'insuline chez le sujet obèse atteint de diabète et présentant une hyperinsulinémie, en même temps qu'elle normalise la glycémie.

Chez l'animal sain, l'administration de metformine n'a que peu d'effet sur les réserves hépatiques de glycogène. Des doses faibles ou modérées n'entraînent aucune modification de ces réserves, alors que des doses élevées se rapprochant de la dose létale occasionnent une perte des

réerves, qui précède la chute de la glycémie. Cette réaction illustre le mécanisme de défense qui tend à mobiliser les réserves de l'organisme afin de lutter contre l'hypoglycémie.

Chez l'animal atteint de diabète dont les réserves hépatiques de glycogène sont appauvries, le contraire se produit : l'administration de metformine se traduit par l'accroissement de ces réserves. Employée *in vitro*, la metformine stimule également l'utilisation du glucose par le muscle, comme en témoignent les mesures réalisées à l'aide de l'appareil de Warburg après isolation de tissu musculaire; cette action se fait en aérobie. Même à concentration élevée, la metformine ne semble pas inhiber les processus respiratoires ni entraîner le métabolisme des glucides en anaérobie, contrairement au phénylbiguanide.

La metformine est éliminée dans les fèces et l'urine. Elle est rapidement excrétée par le rein sous forme inchangée.

La clairance rénale de la metformine est de 450 mL/min, ce qui semble expliquer l'absence d'accumulation du médicament dans l'organisme.

Les méthodes de dépistage fondées sur le radiomarquage ou le dépistage chimique n'ont pas permis d'identifier de métabolites de la metformine.

L'examen radiochromatographique de l'urine révèle de façon constante un seul pic de soluté pour lequel le Rf correspond toujours à celui de la metformine pure. L'administration de metformine pendant 10 jours consécutifs n'a donné lieu à aucun signe d'accumulation.

On a noté, chez certains animaux, une inhibition de la néoglycogénèse après sa stimulation par le jeûne ou encore par administration de cortisol, d'alcool ou d'autres substrats tels que l'alanine, le lactate et le pyruvate. Cependant, cet effet variait selon le type et la dose du biguanide administré, l'état nutritionnel de l'espèce animale étudiée et le modèle expérimental utilisé.

On n'observe une inhibition de la néoglycogénèse qu'en présence d'insuline, et cette inhibition ne semble pas jouer un rôle important chez l'être humain.

Chez l'être humain et chez l'animal placés dans certaines conditions expérimentales, une inhibition de l'absorption intestinale des glucides consécutive à l'administration de biguanides a été observée; cette inhibition n'était pas liée à un phénomène de malabsorption. Dans une étude, un allongement de 20 % du temps d'absorption du galactose a été observée chez des êtres humains ayant reçu de la metformine. Une autre étude, toujours réalisée chez l'homme, n'a toutefois pas permis de confirmer ces résultats.

Des données récentes semblent indiquer que la plupart des effets des biguanides sur le métabolisme s'exercent par l'intermédiaire d'un seul mécanisme, soit l'inhibition de l'oxydation des acides gras et de la production de l'acétylcoenzyme A.

L'inhibition de la lipogénèse stimulée par l'insuline, un effet également observé, semble cependant attribuable à l'inhibition de l'acétylcoenzyme A carboxylase par les biguanides. Cet effet pourrait expliquer, du moins en partie, la perte de poids survenant chez les patients obèses atteints de diabète recevant un biguanide.

TOXICOLOGIE

Canagliflozine

Les données non-cliniques n'ont fait ressortir aucun danger particulier pour l'être humain d'après les études conventionnelles d'innocuité pharmacologique, de toxicité liée à l'administration de doses répétées et de génotoxicité. Durant une étude chez de jeunes rats, une dilatation du bassinet et des tubules rénaux a été observée à la dose la plus faible utilisée (4 mg/kg), représentant une exposition de 0,5 fois ou plus l'exposition à la dose clinique maximale de 300 mg. La dilatation pyélique ne s'est pas complètement inversée durant la période de rétablissement d'environ un mois. La persistance des résultats rénaux chez le rat juvénile peut vraisemblablement être attribuée à la capacité réduite du rein en développement à gérer l'augmentation des volumes d'urine liée à la canagliflozine, car la maturation fonctionnelle du rein chez le rat se poursuit jusqu'à l'âge de six semaines.

Association de canagliflozine et de metformine

Aucune étude n'a été menée chez l'animal avec les produits associés dans INVOKAMET® (canagliflozine et chlorhydrate de metformine) pour évaluer la carcinogénèse, la mutagénèse ou l'atteinte sur la fertilité.

Toxicité à doses uniques et à doses répétées

Canagliflozine

La toxicité orale aiguë de la canagliflozine est relativement faible avec des doses uniques maximales non létales de 2 000 mg/kg chez les souris (des deux sexes) et chez les rats mâles, et de 1 000 mg/kg chez les rats femelles.

Des études de toxicité orale à doses répétées ont été menées chez la souris, le rat et le chien pendant une période allant jusqu'à 3, 6 et 12 mois, respectivement. La canagliflozine était généralement bien tolérée à des doses allant jusqu'à 4 mg/kg/jour chez le rat, et 100 mg/kg/jour chez la souris et le chien (jusqu'à environ 0,5, 11 et 20 fois la dose clinique de 300 mg d'après l'ASC de l'exposition chez le rat, la souris et le chien, respectivement). Les principaux effets indésirables, observés notamment chez les rats, étaient associés au mode d'action pharmacologique de la canagliflozine et comprenaient une hausse du taux de glucose urinaire, une hausse du volume urinaire, une hausse de l'excrétion urinaire d'électrolytes, une baisse de la glycémie à des doses élevées et une baisse du poids corporel. Les principales cibles de toxicité étaient les reins et les os. Durant l'étude de trois mois chez le rat, une minéralisation minimale de l'interstitium rénal et/ou du bassinet a été observée chez certains animaux auxquels on avait administré des doses supérieures ou égales à 4 mg/kg/jour. Durant l'étude de six mois chez le rat, une dilatation des tubules rénaux a été observée à toutes les doses (4, 20 et 100 mg/kg/jour), et une hausse de la fréquence et de la gravité de l'hyperplasie de l'épithélium transitoire du bassinet a été observée à la dose de 100 mg/kg/jour. Chez le chien, une régénération/dégénérescence tubulaire et une dilatation des tubules rénaux associées au traitement sont survenues seulement à la dose élevée de 200/100 mg/kg/jour. Une hyperostose trabéculaire a été observée lors des études à doses répétées chez le rat, mais pas chez la souris ni chez le chien. Durant l'étude de deux semaines chez le rat, la canagliflozine à 150 mg/kg/jour a causé une hyperostose minimale à légère, mais durant les études de trois et six mois chez le rat, une hyperostose a été détectée à

4 mg/kg/jour, soit la dose la plus faible testée. Une étude mécanistique d'un mois chez le rat a démontré que l'hyperostose se manifestait chez les jeunes animaux actifs et en pleine croissance (âgés de 6 à 8 semaines, comme dans les études de toxicité), mais pas chez les animaux plus âgés (de 6 mois) chez qui la croissance osseuse est nettement ralentie.

Carcinogénicité

Canagliflozine

La carcinogénicité de la canagliflozine a été évaluée dans le cadre d'études menées pendant deux ans chez la souris et le rat aux doses orales de 10, 30 ou 100 mg/kg/jour. La canagliflozine n'a pas augmenté le nombre de tumeurs chez les souris mâles et femelles jusqu'à une dose de 100 mg/kg par jour (équivalent à 14 fois la dose clinique de 300 mg d'après l'ASC de l'exposition).

La canagliflozine a entraîné une hausse significative de la fréquence des tumeurs testiculaires à cellules de Leydig chez les rats mâles pour toutes les doses étudiées (supérieures ou égales à 1,5 fois la dose clinique de 300 mg d'après l'ASC de l'exposition). Les tumeurs à cellules de Leydig sont associées à une augmentation du taux d'hormone lutéinisante (LH), mécanisme connu de formation de tumeurs à cellules de Leydig chez le rat. Au cours d'une étude clinique de 12 semaines, le taux de LH non stimulé n'a pas augmenté chez les mâles traités par la canagliflozine.

Le nombre de phéochromocytomes et de tumeurs tubulaires rénales a nettement augmenté chez les rats mâles et femelles qui recevaient des doses élevées de 100 mg/kg/jour (environ 12 fois la dose clinique de 300 mg d'après l'ASC de l'exposition). Les tumeurs tubulaires rénales et les phéochromocytomes induits par la canagliflozine chez le rat peuvent être causés par une malabsorption des glucides. Les résultats d'études mécanistiques cliniques n'ont pas montré de malabsorption des glucides chez les êtres humains à des doses de canagliflozine allant jusqu'à deux fois la dose clinique recommandée de 300 mg.

Metformine

Des études de carcinogénicité à long terme ont été effectuées chez le rat (durée d'administration de 104 semaines) et les souris (durée d'administration de 91 semaines) à des doses allant jusqu'à et incluant 900 mg/kg par jour et 1 500 mg/kg par jour, respectivement. Ces doses sont toutes deux approximativement 4 fois la dose maximale quotidienne de 2 000 mg recommandée chez l'être humain d'après des comparaisons de surfaces corporelles. On n'a trouvé aucune donnée démontrant la carcinogénicité de la metformine chez la souris mâle comme chez la femelle. De la même manière, on n'a pas observé de potentiel tumorigène avec la metformine chez le rat mâle. Il y a eu, toutefois, une augmentation de l'incidence des polypes bénins du stroma utérin chez le rat femelle traité avec 900 mg/kg/jour.

Mutagénicité

Canagliflozine

La canagliflozine n'a pas entraîné d'effet mutagène au cours du test d'Ames, avec ou sans activation métabolique. La canagliflozine s'est révélée mutagène durant le test *in vitro* sur des cellules de lymphome de souris, mais pas en l'absence d'activation métabolique. La canagliflozine n'a pas entraîné d'effet mutagène ou clastogène au cours du test oral du micronoyau *in vivo* sur cellules de rat et du test oral Comet *in vivo* sur cellules de rat.

Metformine

On n'a pas trouvé d'effet potentiellement mutagène de la metformine dans les tests *in vitro* suivants : test d'Ames (*S. typhimurium*), test de mutation génétique (cellules de lymphome de souris), ou test d'aberrations chromosomique (lymphocytes humains). Les résultats des tests du micronoyau *in vivo* de souris étaient également négatifs.

Reproduction et développement

Canagliflozine

Au cours d'études sur la fertilité menées chez le rat, la canagliflozine n'a pas entraîné d'effets indésirables sur l'accouplement, la fertilité ou le développement embryonnaire précoce, et ce, jusqu'à la dose la plus élevée de 100 mg/kg/jour (jusqu'à 19 fois la dose clinique de 300 mg d'après l'ASC de l'exposition). De légères modifications de la morphologie du sperme ont toutefois été décelées à cette dose.

Lorsque administrée par voie orale à des rates et à des lapines gravides durant l'organogenèse, la canagliflozine n'a pas causé d'effets tératogènes, peu importe la dose testée. Autant chez les rates que chez les lapines, une légère augmentation du nombre de fœtus présentant une diminution de l'ossification, signe d'un léger retard de développement, a été observée aux doses élevées (environ 19 fois la dose clinique de 300 mg d'après l'ASC de l'exposition) en présence d'une toxicité maternelle.

Au cours d'une étude portant sur le développement prénatal et postnatal, l'administration orale de canagliflozine à des rates gravides à partir du jour 6 de la gestation jusqu'au jour 20 de la lactation a entraîné une diminution du poids de la progéniture mâle et femelle à des doses maternelles toxiques ≥ 30 mg/kg/jour ($\geq 5,9$ fois la dose clinique de 300 mg d'après l'ASC de l'exposition). La toxicité maternelle était limitée à un ralentissement du gain pondéral.

Dans le cadre d'une étude de toxicité juvénile durant laquelle la canagliflozine a été administrée par voie orale à de jeunes rats depuis le 21^e jour postnatal jusqu'au 90^e jour à des doses de 4, 20, 65 ou 100 mg/kg, le poids des reins a augmenté et on a observé une hausse proportionnelle à la dose du nombre de dilatations pyéliquies et tubulaires rénales et de leurs degrés de gravité et ce, pour toutes les doses. L'exposition à la dose la plus faible testée était d'environ 0,5 fois la dose clinique maximale recommandée de 300 mg. Les dilatations pyéliquies observées chez les jeunes animaux ne se sont pas complètement inversées durant la période de rétablissement de 1 mois. En outre, un raccourcissement de la croissance du cubitus et des retards de la maturation sexuelle ont été observés chez les jeunes rats à des doses supérieures ou égales à 3 et 9 fois la dose clinique de 300 mg d'après l'ASC de l'exposition, respectivement.

Metformine

La fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée par la metformine lors de l'administration de doses aussi élevées que 600 mg/kg/jour, ce qui est approximativement 3 fois la dose maximale de 2 000 mg recommandée chez l'être humain d'après des comparaisons de surface corporelles.

La metformine n'a pas été tératogène chez les rats et les lapins à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour. Ceci représente une exposition d'environ 2 et 6 fois la dose maximale quotidienne de 2 000 mg recommandée chez l'être humain d'après des comparaisons de surface

corporelles pour les rats et les lapins, respectivement. La détermination des concentrations fœtales a démontré une barrière placentaire partielle à la metformine.

RÉFÉRENCES

1. Devineni D, Morrow L, Hompesch M *et al.* Canagliflozin improves glycemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(6):539-545.
2. Liang Y, Arakawa K, Ueta K *et al.* Effect of canagliflozin on renal threshold for glucose, glycemia, and body weight in normal and diabetic animal models. *PLoS ONE* [série en ligne] 2012;7(2): e30555:1-7.
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K *et al.* Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
4. Perkovic V, Jardine M, Neal B *et al.* Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306.
5. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D *et al.* Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:1232-1238.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DU MÉDICAMENT.
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

**Pr INVOKAMET®
comprimés de canagliflozine et de chlorhydrate de metformine**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **INVOKAMET®** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **INVOKAMET®** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Acidose lactique

- **INVOKAMET®** contient de la metformine et peut dans de rares cas causer un trouble grave pouvant entraîner le décès, appelé acidose lactique.
- L'alcool peut accentuer le risque d'acidose lactique. Il ne faut pas boire d'alcool en grande quantité pendant votre traitement par **INVOKAMET®**.

Acidocétose diabétique

- L'acidocétose diabétique est une affection grave qui met la vie en danger et qui nécessite une hospitalisation en urgence. L'acidocétose diabétique a été signalée chez des patients atteints de diabète de type 2, avec un taux de glucose sanguin normal ou élevé, traités par la canagliflozine ou par d'autres inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Certains cas d'acidocétose diabétique ont entraîné la mort.
- Consulter immédiatement un médecin et **arrêter immédiatement INVOKAMET®** si l'un des symptômes suivants se manifeste (même avec des taux de glucose sanguin normaux) : difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleurs à l'estomac, perte d'appétit, confusion, grande soif, sensation de fatigue ou de somnolence inhabituelle, odeur sucrée de l'haleine, goût sucré ou métallique dans la bouche, ou odeur différente de l'urine ou de la transpiration.
- **INVOKAMET®** ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1.
- **INVOKAMET®** ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'acidocétose diabétique ou ayant des antécédents d'acidocétose diabétique.

Amputation d'un membre inférieur

- **INVOKAMET®** pourrait accroître le risque d'amputation d'un membre inférieur. Ces amputations consistent, pour la plupart, à enlever un orteil ou une partie du pied. Cependant, il est déjà arrivé que des amputations de la jambe, en dessous ou au-dessus du genou, aient également été pratiquées. Certaines personnes ont subi plus d'une amputation, des deux côtés du corps dans certains cas.

- Consultez un médecin si vous constatez l'apparition d'une douleur ou d'une sensibilité, toute plaie, tout ulcère ou toute infection à la jambe ou au pied. Si vous présentez tout signe ou symptôme de ces complications, votre médecin pourrait décider de vous faire cesser la prise d'INVOKAMET®. Consultez votre médecin pour savoir comment bien prendre soin de vos pieds et maintenir une hydratation adéquate.

Pourquoi utilise-t-on INVOKAMET®?

INVOKAMET® est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice, afin d'améliorer les taux de sucre dans le sang chez les adultes atteints de diabète de type 2.

INVOKAMET® peut être administré :

- chez les patients dont la glycémie n'est pas contrôlée avec de la metformine seule ou avec une association de metformine et :
 - d'une sulfonilurée;
 - de pioglitazone; ou
 - d'insuline;
- chez les patients qui prennent actuellement une association de comprimés distincts de metformine et de canagliflozine (INVOKANA®), ou une association de metformine et de canagliflozine (INVOKANA®) avec :
 - une sulfonilurée;
 - de la pioglitazone; ou
 - de l'insuline.

Comment INVOKAMET® agit-il?

INVOKAMET® est un comprimé contenant 2 médicaments différents, la canagliflozine et la metformine.

La canagliflozine élimine l'excès de glucose du corps dans l'urine.

La metformine aide votre corps à mieux répondre à l'insuline qu'il produit naturellement. Elle aide à réduire la quantité de sucre produite par le foie et à diminuer la quantité de sucre passant de l'intestin à la circulation sanguine.

Quels sont les ingrédients d'INVOKAMET®?

Ingrédients médicinaux : canagliflozine anhydre et chlorhydrate de metformine

Ingrédients non médicinaux : croscarmellose sodique, hypromellose, oxyde de fer noir (comprimés de 50 mg/850 mg et 150 mg/1 000 mg), oxyde de fer rouge (comprimés de 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/500 mg et 150 mg/1 000 mg), oxyde de fer jaune (comprimés de 50 mg/1 000 mg, 150 mg/500 mg, et 150 mg/850 mg), macrogol (polyéthylèneglycol), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé), talc et dioxyde de titane.

Sous quelle forme se présente INVOKAMET®?

Comprimés

- à 50 mg de canagliflozine/500 mg de chlorhydrate de metformine
- à 50 mg de canagliflozine/850 mg de chlorhydrate de metformine
- à 50 mg de canagliflozine/1 000 mg de chlorhydrate de metformine
- à 150 mg de canagliflozine/500 mg de chlorhydrate de metformine
- à 150 mg de canagliflozine/850 mg de chlorhydrate de metformine
- à 150 mg de canagliflozine/1 000 mg de chlorhydrate de metformine

INVOKAMET® ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique à la canagliflozine, à la metformine ou à l'un des ingrédients non médicinaux d'INVOKAMET®.
- vous avez des problèmes de rein.
- vous avez ou avez eu une affection appelée acidose métabolique, acidose lactique ou acidocétose diabétique (une complication du diabète qui se caractérise par un taux élevé de sucre dans le sang, une perte de poids rapide, des nausées ou des vomissements). INVOKAMET® ne doit pas être utilisé pour traiter ces affections.
- vous êtes atteint de diabète de type 1 (votre corps ne produit pas d'insuline). INVOKAMET® n'est pas recommandé chez les patients atteints de diabète de type 1.
- vous buvez de l'alcool très souvent, ou vous buvez beaucoup d'alcool en très peu de temps (« beuverie express » ou hyperalcoolisation rapide).
- vous avez des problèmes de foie.
- vous avez des problèmes cardiaques graves ou êtes atteint d'insuffisance cardiaque.
- vous traversez une période de stress, avez une infection grave, avez récemment eu un traumatisme, êtes sur le point de subir une intervention chirurgicale ou venez d'en subir une.
- vous êtes gravement déshydraté.
- vous avez besoin d'une intervention chirurgicale majeure ou d'un examen comme une radiographie ou autre imagerie nécessitant l'injection de colorants ou de produits de contraste dans vos vaisseaux sanguins. Il faudra arrêter INVOKAMET® pendant une courte période. Discutez avec votre professionnel de la santé du moment où vous devrez arrêter INVOKAMET® et quand vous devrez recommencer à le prendre.
- vous êtes enceinte ou prévoyez une grossesse. INVOKAMET® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.
- vous allaitez. INVOKAMET® ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre INVOKAMET®. Informez-le de toutes vos conditions ou problèmes de santé, notamment si :

- vous êtes plus à risque de développer une acidocétose diabétique, notamment si vous :
 - êtes déshydraté ou souffrez de vomissements, diarrhées ou transpiration excessifs;
 - suivez un régime très faible en glucides;
 - jeûnez depuis un certain temps;
 - mangez moins ou avez changé votre régime alimentaire;
 - buvez beaucoup d'alcool;

- avez/avez eu des problèmes de pancréas, y compris pancréatite ou intervention chirurgicale du pancréas;
- êtes hospitalisé pour une intervention chirurgicale majeure ou allez subir une intervention chirurgicale majeure;
- êtes hospitalisé pour une infection grave ou une maladie grave;
- avez une maladie aiguë;
- recevez soudainement une dose réduite d'insuline;
- vous êtes atteint d'une maladie rénale diabétique. Cela veut dire que vos reins sont endommagés en raison de votre diabète;
- avez des antécédents d'acidocétose diabétique.
- vous avez un risque accru de devoir subir une amputation, notamment si :
 - vous avez déjà eu une amputation;
 - vous souffrez d'une maladie cardiaque ou présentez des risques de maladie cardiaque;
 - vous avez déjà eu un blocage ou un rétrécissement des vaisseaux sanguins, surtout dans les jambes;
 - vous avez des dommages aux nerfs (neuropathie) dans les jambes;
 - vous avez déjà eu des ulcères ou des plaies au pied en raison du diabète;
 - vous avez une infection à un membre inférieur;
 - vous êtes déshydraté.
- vous avez une tension artérielle basse ou vous avez des antécédents de tension artérielle basse (hypotension) ou si vous prenez des médicaments qui :
 - éliminent l'excès d'eau du corps, c'est-à-dire des diurétiques, comme du furosémide.
 - diminuent votre tension artérielle, comme des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA).

Prendre INVOKAMET[®] avec l'un de ces médicaments peut accroître le risque de déshydratation et/ou d'hypotension (tension artérielle basse).
- vous êtes âgé de plus de 65 ans.
- vous souffrez de malnutrition ou avez des problèmes de glandes surrénales ou d'hypophyse (insuffisance surrénale ou hypophysaire).
- vous avez un faible taux de vitamine B12.
- vous avez des antécédents d'infections aux levures du vagin ou du pénis.
- vous prenez des médicaments pour abaisser votre taux de sucre dans le sang, comme du glyburide, du gliclazide ou du glimépiride (sulfonylurées), ou de l'insuline. Prendre INVOKAMET[®] avec l'un de ces médicaments peut accroître le risque d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang). Lorsque vous conduisez un véhicule ou que vous utilisez de la machinerie lourde, veillez à prendre les mesures nécessaires pour éviter que votre taux de sucre dans le sang ne soit trop bas.
- vous prenez des médicaments appelés AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) utilisés pour soulager la douleur et réduire l'inflammation et la fièvre. Prendre INVOKAMET[®] avec ces médicaments peut accroître le risque de problèmes rénaux.

Autres mises en garde

Arrêtez de prendre INVOKAMET[®] et consultez votre professionnel de la santé si vous avez les symptômes d'acidose lactique suivants :

- Vous vous sentez très faible et fatigué.
- Vous avez des douleurs musculaires inhabituelles (anormales).
- Vous avez de la difficulté à respirer ou respirez rapidement.
- Vous avez des douleurs à l'estomac accompagnées de nausées et de vomissements, ou de diarrhée.
- Vous ressentez une sensation de froid, surtout dans les bras et les jambes.
- Vous vous sentez étourdi ou avez une sensation de tête légère.
- Vous êtes anormalement fatigué et somnolent.
- Vos battements cardiaques sont lents ou irréguliers.
- Votre état de santé change brusquement.
- Vous avez un problème cardiaque ou une aggravation d'un problème cardiaque, en particulier une insuffisance cardiaque.

L'utilisation d'INVOKAMET[®] n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

L'utilisation d'INVOKAMET[®] entraînera des résultats positifs au test de recherche de sucre (glucose) dans l'urine.

Prendre INVOKAMET[®] peut augmenter le risque de se fracturer un os. Discutez avec votre médecin des facteurs qui augmentent le risque de fracture osseuse.

Pendant la prise d'INVOKAMET[®], votre professionnel de la santé pourrait demander des analyses de sang afin de vérifier votre fonction rénale, votre taux sanguin de cholestérol (cholestérol à lipoprotéines de basse densité ou C-LDL), la quantité de globules rouges dans votre sang (hématocrite) et votre taux de potassium sanguin.

INVOKAMET[®] peut causer une fasciite nécrosante du périnée (région entre et autour de l'anus et des parties génitales). Il s'agit d'une infection rare, mais grave et potentiellement mortelle, qui peut toucher à la fois les hommes et les femmes. On l'appelle aussi gangrène de Fournier et elle nécessite un traitement urgent. Si vous présentez une sensibilité, une rougeur ou une enflure de la région génitale ou de la région allant des parties génitales au rectum, en particulier si vous avez aussi de la fièvre ou vous sentez très faible, fatigué ou inconfortable, consultez un médecin immédiatement. Ces symptômes pourraient indiquer une gangrène de Fournier.

Votre médecin arrêtera peut-être votre traitement par INVOKAMET[®] si vous :

- allez avoir une intervention chirurgicale,
- êtes hospitalisé en raison d'une infection grave,
- avez une maladie grave,
- vous venez d'avoir une intervention chirurgicale majeure.

Discutez avec votre médecin pour savoir quand arrêter et quand reprendre votre traitement par INVOKAMET[®]. Votre médecin vérifiera le taux de cétones dans votre sang ou dans votre urine.

INVOKAMET[®] peut causer des étourdissements et une sensation de tête légère. **NE CONDUISEZ PAS et N'UTILISEZ PAS** de machines jusqu'à ce que vous connaissiez les effets de ce médicament sur vous.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec INVOKAMET® :

- la digoxine, utilisée contre les troubles cardiaques;
- le furosémide ou d'autres diurétiques, utilisés pour traiter une tension artérielle élevée et d'autres problèmes cardiaques;
- l'insuline ou une sulfonylurée (comme du glimépiride, du gliclazide ou du glyburide), utilisées pour aider à contrôler la glycémie;
- la carbamazépine, la phénytoïne ou le phénobarbital, utilisés contre les troubles convulsifs;
- les barbituriques, utilisés comme sédatifs ou somnifères;
- l'éfavirenz ou le ritonavir, utilisés contre le VIH;
- la rifampicine, un antibiotique utilisé contre les infections bactériennes comme la tuberculose;
- le millepertuis commun, un produit à base de plante contre la dépression;
- la nifédipine, un bloqueur calcique utilisé contre les troubles cardiaques;
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), utilisés pour traiter une tension artérielle élevée;
- la phenprocoumone et autres médicaments utilisés pour éviter la formation de caillots sanguins et éclaircir le sang;
- les contraceptifs oraux et autres produits contenant de l'estrogène;
- l'alcool.

Comment prendre INVOKAMET®?

- Prenez la dose prescrite pour vous par votre professionnel de la santé. Celui-ci prescrira le dosage qui est approprié pour vous.
- Prenez INVOKAMET® deux fois par jour avec un repas pour diminuer le risque d'avoir des maux d'estomac. Avalez le comprimé entier.
- Votre professionnel de la santé pourrait prescrire INVOKAMET® avec un autre médicament pour aider à contrôler la glycémie.
- Prenez toujours INVOKAMET® et tout autre médicament qui vous a été prescrit exactement comme indiqué par votre professionnel de la santé. Dans le doute, vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.
- Avant de commencer à prendre INVOKAMET®, votre médecin fera des tests pour vérifier le bon fonctionnement de vos reins.

Surdose

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité d'INVOKAMET®, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée

- Si vous oubliez de prendre une dose d'INVOKAMET[®], prenez-la dès que vous vous en apercevez. Toutefois, s'il est presque le moment de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée.
- Ne prenez pas une double dose pour remplacer une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à INVOKAMET[®]?

Lorsque vous prenez INVOKAMET[®], vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Changements dans les habitudes urinaires comme :
 - le fait d'uriner plus souvent ou en plus grande quantité,
 - ressentir un besoin urgent d'uriner ou,
 - avoir besoin d'uriner la nuit.
- Constipation, excès de gaz, malaises abdominaux
- Nausées, vomissements, diarrhée, indigestion, perte d'appétit
- Altération du goût ou goût métallique
- Sensation de soif
- Éruption cutanée, urticaire
- Maux de tête
- Fatigue

L'acidocétose diabétique est une affection médicale grave qui met la vie en danger et qui peut entraîner la mort. L'acidocétose diabétique peut survenir avec des taux de glucose sanguin normaux ou élevés. L'acidocétose diabétique est survenue chez des personnes diabétiques qui étaient malades ou qui ont eu une intervention chirurgicale pendant leur traitement par INVOKAMET[®]. L'acidocétose diabétique nécessite un traitement immédiat dans un hôpital. L'acidocétose diabétique peut survenir pendant un traitement par INVOKAMET[®] même si le taux de sucre dans le sang est normal ou presque normal. **Arrêtez immédiatement de prendre INVOKAMET[®] et obtenez immédiatement** de l'assistance médicale si vous présentez l'un des symptômes mentionnés dans le tableau ci-dessous, à la section acidocétose diabétique, même si vos taux de glucose sanguin sont normaux.

Informez votre médecin si vous êtes hospitalisé pour une intervention chirurgicale majeure, une infection grave ou une maladie grave.

Augmentation de la nécessité d'amputer (enlever) la partie inférieure d'une jambe ou un orteil, en particulier si vous êtes à risque élevé de maladie cardiaque. Contactez votre médecin si vous avez des symptômes comprenant : douleur à la jambe, mauvaise circulation, peau froide, bleuâtre et pousse plus lente des poils et des ongles des orteils. Il est recommandé de prendre bien soin de vos pieds et de boire suffisamment.

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT Infection vaginale aux levures : odeur vaginale, pertes vaginales blanches ou jaunâtres et/ou démangeaisons		✓	
FRÉQUENT Balanite (infection aux levures du pénis) : éruption cutanée ou rougeur du pénis ou du prépuce		✓	
Fracture des os (os cassé)		✓	
Infection urinaire : sensation de brûlure lorsque vous urinez, urine trouble ou sang dans l'urine, forte odeur		✓	
Ulcère cutané (une déchirure ou une plaie sur la peau avec dégradation du tissu) principalement dans la partie inférieure de la jambe : la zone pourrait commencer à être rouge puis devenir enflée puis sensible. Par la suite, des ampoules peuvent se former avec une perte de couches de la peau. Un cratère rond ouvert accompagné d'une odeur désagréable peut en résulter. Les ulcères prennent un long moment pour guérir ou pourraient ne pas guérir du tout.		✓	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
PEU FRÉQUENT Ischémie périphérique (blocage ou rétrécissement des vaisseaux sanguins) : Douleur à la jambe en marchant qui s'atténue au repos. Mauvaise circulation, peau froide, bleuâtre et pousse plus lente des poils et des ongles. Ceci peut entraîner des ulcères cutanés et une amputation de la partie inférieure de la jambe ou d'un orteil .		✓	
Hypotension (tension artérielle basse) : évanouissement, étourdissements ou sensation de tête légère quand on se lève		✓	
Déshydratation (manque d'eau dans le corps) : bouche sèche ou pâteuse, maux de tête, étourdissements ou fait d'uriner moins souvent qu'à l'habitude		✓	
Problèmes de rein : tout changement dans la quantité, la fréquence ou la couleur (pâle ou foncée) de l'urine		✓	
RARE Infection rénale aiguë : douleur en urinant, besoin urgent ou fréquent d'uriner, douleur au bas du dos (flanc), fièvre ou frissons, urine trouble ou malodorante, sang dans l'urine.			✓

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
Urosepsis (infection grave qui s'étend des voies urinaires à l'ensemble du corps) : fièvre ou température corporelle basse, respiration rapide, frissons, battements rapides du cœur, douleur en urinant, difficulté à uriner, besoin fréquent d'uriner.			✓
Acidocétose diabétique (lorsque le corps produit un taux élevé d'acides sanguins appelés cétones) : difficulté à respirer, grande soif, vomissements, douleur à l'estomac, nausées, perte d'appétit, confusion et fatigue inhabituelle, odeur sucrée de l'haleine, goût sucré ou métallique dans la bouche, ou odeur différente de l'urine ou de la transpiration.			✓
Hypoglycémie grave (faible taux de sucre dans le sang) : désorientation, perte de connaissance, convulsions			✓
Acidose lactique (accumulation d'acide lactique dans le sang) : sensation de froid ou d'inconfort, nausées sévères avec ou sans vomissements, douleurs à l'estomac, perte de poids inexplicée, respiration rapide			✓

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
Angio-œdème (enflure dans les couches profondes de la peau) et réaction anaphylactique (réactions allergiques graves) : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des yeux, des lèvres ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, fièvre, crampes à l'estomac, inconfort ou serrement à la poitrine, perte de connaissance			✓
Gangrène de Fournier (infection grave qui touche les tissus mous de l'aîne) : douleur ou sensibilité, rougeur de la peau, ou enflure de la région génitale ou périnéale, avec ou sans fièvre ou sensation de grande faiblesse, de fatigue ou d'inconfort.			✓
TRÈS RARE Problèmes de foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur gastrique intense qui dure et empire en position couchée, nausées, vomissements		✓	

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez INVOKAMET® dans le contenant d'origine.
- Conservez à température ambiante (15 à 30 °C).
- Ne prenez pas INVOKAMET® après la date de péremption indiquée sur l'étiquette à la suite de l'inscription « EXP ». La date de péremption renvoie au dernier jour de ce mois.
- Ne jetez pas les médicaments dans les eaux d'égout ou avec les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien comment disposer des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur INVOKAMET® :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Pour toute question ou préoccupation, ou pour obtenir la monographie du produit, consultez le site : www.janssen.com/canada ou téléphonez au 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781.

Le présent feuillet a été rédigé par : JANSSEN Inc., Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : 18 août 2020

Marques de commerce utilisées sous licence.