

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

**P<sup>r</sup>INVOKAMET XR<sup>®</sup>**

Comprimés à libération prolongée de canagliflozine (sous forme de canagliflozine anhydre) et de chlorhydrate de metformine

Comprimés à 50 mg/500 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/500 mg et 150 mg/1 000 mg, voie orale

Associations de médicaments oraux réduisant la glycémie, excluant les insulines

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

[www.janssen.com/canada](http://www.janssen.com/canada)

Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2023 Janssen Inc.

Numéro de contrôle : 268719

Date de l'autorisation initiale :  
1<sup>er</sup> juin 2016

Date de révision :  
27 février 2023

## MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme</a>	2023-02
---	---------

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b>	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b>	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b>	<b>7</b>
4.1 Considérations posologiques	7
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	7
4.4 Administration	9
4.5 Dose omise	9
<b>5 SURDOSAGE</b>	<b>9</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b>	<b>10</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>	<b>11</b>
7.1 Populations particulières	21
7.1.1 Femmes enceintes	21
7.1.2 Femmes qui allaitent	21
7.1.3 Enfants	22
7.1.4 Personnes âgées	22
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b>	<b>22</b>

8.1	Aperçu des effets indésirables .....	22
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	24
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	29
8.4	Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	37
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	40
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>41</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	41
9.3	Interactions médicament-comportement.....	41
9.4	Interactions médicament-médicament .....	41
9.5	Interactions médicament-aliment .....	46
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	46
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire .....	47
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>47</b>
10.1	Mode d'action.....	47
10.2	Pharmacodynamie .....	48
10.3	Pharmacocinétique .....	49
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>56</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>56</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>57</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>57</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>57</b>
14.1	Études cliniques par indication.....	57
	Diabète de type 2 .....	57
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>74</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>75</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S.....</b>		<b>79</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

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

INVOKAMET XR® (canagliflozine/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.

#### 1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'INVOKAMET XR n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

#### 1.2 Personnes âgées

INVOKAMET XR doit être utilisé avec prudence chez les 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 de canagliflozine (voir [7.1.4 Personnes âgées](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Personnes âgées](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Par rapport au placebo, des réductions plus faibles du taux d'HbA<sub>1C</sub> ont été observées avec la canagliflozine chez les patients âgés de 65 ans et plus, comparativement aux patients plus jeunes (voir [7.1 Populations particulières](#)). Un traitement par INVOKAMET XR peut affecter 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. La posologie d'INVOKAMET XR doit être ajustée en tenant compte de la fonction rénale. Une évaluation régulière de la fonction rénale est nécessaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

## 2 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 la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).
- 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 [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#)).
- Diabète instable et/ou insulino-dépendant (type 1).
- Consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique.
- Insuffisance hépatique sévère puisque celle-ci a été associée à certains cas d'acidose lactique. INVOKAMET XR ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant une maladie hépatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).
- 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 [7.1 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### 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 XR (canagliflozine et chlorhydrate de metformine) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Acidose lactique](#)).
- Il faut mettre en garde les patients contre une consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique, pendant le traitement par INVOKAMET XR, puisque l'alcool potentialise l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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 [8 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 XR doit être immédiatement **arrêté et une acidocétose diabétique doit immédiatement être recherchée chez ces patients**.
- INVOKAMET XR ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique ou chez les patients ayant des antécédents d'acidocétose diabétique.
- INVOKAMET XR n'est pas indiqué, et ne doit pas être utilisé, chez les patients atteints de diabète de type 1. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#).

##### Amputation d'un membre inférieur

- Un risque environ deux fois plus élevé d'amputation d'un membre inférieur associé à l'emploi de canagliflozine a été observé dans le cadre de CANVAS et CANVAS-R, 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 XR, 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 d'ulcères du pied diabétique.
- Surveiller les patients recevant INVOKAMET XR afin de 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 XR si de telles complications surviennent.
- Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

**Administration en concomitance avec de l'insuline ou un sécrétagogue de l'insuline (p. ex. une sulfonylurée) :** Lorsqu'INVOKAMET XR est administré en traitement d'appoint à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (p. ex. une sulfonylurée), on peut envisager de diminuer la dose d'insuline ou du sécrétagogue de l'insuline afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

**INVOKAMET XR n'est pas recommandé chez les patients qui prennent des diurétiques de l'anse** (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

**La posologie d'INVOKAMET XR doit être personnalisée en fonction de l'efficacité et de la tolérabilité, sans dépasser la dose maximale recommandée de 300 mg de canagliflozine/2 000 mg de chlorhydrate de metformine par jour. Les augmentations de dose doivent être graduelles pour réduire les effets secondaires gastro-intestinaux associés à l'utilisation de metformine.**

- Chez les patients sous metformine (seule ou en association avec une sulfonylurée, de la pioglitazone ou de l'insuline), passer à deux comprimés INVOKAMET XR 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 deux comprimés INVOKAMET XR contenant les mêmes doses quotidiennes totales de chaque composant.
- Chez les patients dont le volume intravasculaire est bas, il faut corriger la situation avant d'instaurer un traitement par INVOKAMET XR.

Pour les patients qui tolèrent deux comprimés INVOKAMET XR contenant 50 mg de canagliflozine pris une fois par jour, dont le DFGe est  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, qui ont besoin d'un contrôle glycémique plus étroit et qui ont un risque faible d'effets indésirables associés à la réduction du volume intravasculaire, la dose peut être augmentée à deux comprimés INVOKAMET XR contenant 150 mg de canagliflozine pris une fois par jour (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

En cas d'intolérance à INVOKAMET XR, il faut arrêter INVOKAMET XR et faire reprendre aux patients des doses distinctes de canagliflozine et de metformine à libération immédiate le jour suivant la dernière dose d'INVOKAMET XR.

**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 XR, il faut surveiller le taux d'HbA<sub>1c</sub> et envisager d'augmenter la dose de canagliflozine à une prise par jour de deux comprimés INVOKAMET XR contenant 150 mg de canagliflozine chez les patients qui tolèrent une prise par jour de deux comprimés INVOKAMET XR contenant 50 mg de canagliflozine, dont le DFGe est supérieur ou égal à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou la CICr est supérieure ou égale à 60 mL/min et qui nécessitent un contrôle renforcé de la glycémie. Chez les patients dont la CICr est inférieure ou égale à 60 mL/min, il faut envisager le recours à d'autres antihyperglycémiant.

#### **Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité d'INVOKAMET XR n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

#### **Personnes âgées ( $\geq 65$ ans)**

En raison de la réduction potentielle de la fonction rénale chez les personnes âgées, une évaluation régulière de la fonction rénale est nécessaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en compte (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Chez les patients qui tolèrent bien le traitement par deux comprimés INVOKAMET XR contenant 50 mg pris une fois par jour et qui ont besoin d'un contrôle plus étroit de la glycémie, la dose peut être augmentée à deux comprimés INVOKAMET XR contenant 150 mg pris une fois par jour.

#### **Insuffisance rénale**

INVOKAMET XR est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance ou une dysfonction rénale, p. ex. des taux de créatinine sérique  $\geq 136$   $\mu$ mol/L (hommes) ou  $\geq 124$   $\mu$ mol/L (femmes), ou dont la clairance de la créatinine est anormale ( $< 60$  mL/min) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe entre 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et  $< 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou plus).

#### **Insuffisance hépatique**

INVOKAMET XR est contre-indiqué chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant une maladie hépatique (voir [2 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

#### 4.4 Administration

**Deux comprimés INVOKAMET XR doivent être pris par voie orale une fois par jour avec le repas du matin** pour réduire le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux associés à l'utilisation de metformine. Les deux comprimés doivent être pris l'un immédiatement après l'autre, être avalés entiers et ne doivent pas être divisés, brisés, écrasés ni mâchés.

#### 4.5 Dose omise

Si une dose d'INVOKAMET XR 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.

### 5 SURDOSAGE

On ne dispose pas d'information sur le surdosage avec INVOKAMET XR.

En cas de surdosage, contactez 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.

#### 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.

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.

#### Chlorhydrate de 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#), et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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, contacter le centre antipoison de la région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Tableau 1 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement**

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneurs	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés à 50 mg/500 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/500 mg, 150 mg/1 000 mg	Chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants :  <u>Couche de canagliflozine</u> : croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, lactose anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et cellulose microcristalline silicifiée.  <u>Couche de chlorhydrate de metformine à libération prolongée</u> : hypromellose (2910, 2208), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et oxyde de polyéthylène (7500-10000, 5500-7500).  <u>Pellicule</u> : oxyde de fer noir (comprimés à 50 mg/1 000 mg et 150 mg/1 000 mg), oxyde de fer rouge (comprimés à 50 mg/500 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/500 mg et 150 mg/1 000 mg), oxyde de fer jaune (comprimés à 50 mg/500 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/500 mg et 150 mg/1 000 mg), macrogol/PEG3350, alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé), talc et dioxyde de titane.

INVOKAMET XR est présenté sous forme de comprimés pelliculés 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 à libération prolongée en quantité de 500 mg ou 1 000 mg. Les teneurs sont présentées en flacon de 60 comprimés.

Les teneurs des comprimés offerts sont indiquées ci-dessous :

**Tableau 2 : Teneurs et description des comprimés INVOKAMET XR**

Teneur	Description
50 mg + 500 mg	Comprimés pelliculés blanchâtres à orange pâle en forme de capsule portant l'inscription en creux « CM1 » sur une face.
50 mg + 1 000 mg	Comprimés pelliculés roses en forme de capsule portant l'inscription en creux « CM3 » sur une face.

150 mg + 500 mg	Comprimés pelliculés orange en forme de capsule portant l'inscription en creux « CM2 » sur une face.
150 mg + 1 000 mg	Comprimés pelliculés rougeâtre-brun en forme de capsule portant l'inscription en creux « CM4 » sur une face.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### Appareil cardiovasculaire

#### Canagliflozine

- Amputation d'un membre inférieur

Un risque environ deux fois plus élevé d'amputation d'un membre inférieur associé à l'emploi de canagliflozine a été observé dans le cadre de CANVAS et CANVAS-R, 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. Dans le cadre de l'étude CANVAS, 5,9 amputations et 2,8 amputations par 1 000 années-patients ont été effectuées chez des patients traités par la canagliflozine et chez ceux recevant le placebo, respectivement. Dans le cadre de l'étude CANVAS-R, 7,5 amputations et 4,2 amputations par 1 000 années-patients ont été effectuées chez des patients traités par la canagliflozine et chez ceux recevant le placebo, respectivement. 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Description de certains effets indésirables](#)).

Les amputations les plus fréquentes ont été celles de l'orteil et du métatarse (99 des 140 patients sous 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 sous 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 les ulcères du 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 XR, 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 d'ulcères du 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 XR 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 XR 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Description de certains effets indésirables, 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Avant d'instaurer un traitement par INVOKAMET XR 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

INVOKAMET XR n'est pas recommandé chez les patients qui prennent des diurétiques de l'anse (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Description de certains effets indésirables et 4.1 Considérations posologiques](#)) 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, examens 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 XR jusqu'à ce que le problème soit corrigé, et de surveiller la glycémie plus souvent.

### Chlorhydrate de 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 XR, le médicament doit être arrêté immédiatement.

### **Conduite de véhicules et utilisation de 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 être prévenus du risque accru d'effets indésirables liés à une baisse du volume intravasculaire, comme les étourdissements orthostatiques, et du risque d'hypoglycémie lorsqu'INVOKAMET XR est administré en traitement d'appoint à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [Système endocrinien et métabolisme, 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)).

## **Système endocrinien et métabolisme**

### Canagliflozine

- Acidocétose diabétique

INVOKAMET XR 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 XR.

INVOKAMET XR 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.

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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Description de certains effets indésirables](#)).

Une acidocétose doit être recherchée chez les patients atteints de diabète de type 2 traités par INVOKAMET XR 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 inhabituelle ou somnolence.

**Si de tels symptômes apparaissent, indépendamment de la glycémie, le traitement par INVOKAMET XR 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 les taux sanguins de cétones chez les sujets participant aux essais cliniques. Les conditions qui peuvent précipiter l'acidocétose diabétique pendant la prise d'INVOKAMET XR 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 très 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Il faut interrompre temporairement le traitement par INVOKAMET XR 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 XR a été interrompu ou abandonné. D'après la demi-vie de la canagliflozine, la glycosurie peut persister plus longtemps que prévu et l'acidocétose diabétique peut se prolonger chez certains patients. Dans les effets indésirables signalés après la commercialisation, un prolongement de l'acidocétose diabétique de 3 à 10 jours après l'arrêt d'INVOKAMET XR a été rapporté dans la plupart des cas, cependant dans quelques cas un prolongement plus long a été rapporté. Il faut s'assurer qu'il n'existe plus de facteurs de risques d'acidocétose avant de reprendre le traitement par INVOKAMET XR.

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 XR 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)).

- 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 [8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)). Les taux de C-LDL doivent être surveillés.

### Chlorhydrate de 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 XR. 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 mcg/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 XR 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 XR 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 XR 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 du 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 XR 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 XR 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 XR 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 XR 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 XR, 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 XR 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 XR et d'administrer temporairement de l'insuline. Le traitement par INVOKAMET XR 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 B<sub>12</sub>, 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 B<sub>12</sub>, 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 B<sub>12</sub>. 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. Surveillance et examens de laboratoire](#)). Il semble que certaines personnes (dont l'apport en vitamine B<sub>12</sub> ou en calcium est insuffisant ou qui absorbent mal l'une de ces substances) soient prédisposées à une baisse du taux de vitamine B<sub>12</sub> sous la normale. La mesure de la concentration sérique de vitamine B<sub>12</sub> est conseillée au moins tous les ans ou tous les deux ans chez les patients qui reçoivent un traitement de longue durée par INVOKAMET XR.

## **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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

- Infections urinaires (dont urosepsis et pyélonéphrite)

Le traitement par la canagliflozine augmente le risque d'infections urinaires (voir [8 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 XR. 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 XR 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 XR et instaurer rapidement un traitement de la fasciite (comprenant une antibiothérapie à large spectre et un débridement chirurgical le cas échéant).

## **Systeme sanguin et lymphatique**

### Canagliflozine

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 [8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)).

INVOKAMET XR doit être utilisé avec prudence chez les patients dont l'hématocrite est élevé.

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

INVOKAMET XR est contre-indiqué en présence de signes cliniques ou de résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une hépatopathie (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

#### Canagliflozine

La canagliflozine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

#### Chlorhydrate de metformine

L'utilisation de la metformine chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique a été liée à certains cas d'acidose lactique.

### **Systeme immunitaire**

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 XR, évaluer les autres causes potentielles et instaurer un autre traitement antidiabétique (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

### **Surveillance et examens de laboratoire**

#### Glycémie et taux d'HbA<sub>1C</sub>

La réponse au traitement par INVOKAMET XR doit être surveillée par des mesures périodiques de la glycémie et des taux d'HbA<sub>1C</sub>. En raison du mécanisme d'action d'INVOKAMET XR, 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 XR puis régulièrement par la suite (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). INVOKAMET XR 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 ( $< 60$  mL/min) ou lorsque l'état de la fonction rénale n'est pas connu (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

#### Baisse du volume intravasculaire

INVOKAMET XR n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une déplétion volémique. Avant d'entreprendre un traitement par INVOKAMET XR, 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 XR (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

Chez les patients ayant des facteurs de risque de déplétion volémique ou une affection intercurrente (comme une maladie gastro-intestinale) qui entraînerait une déplétion volémique, il est recommandé de surveiller de près l'état volémique (p. ex. examen physique, mesure de la tension artérielle, examens de laboratoire dont des tests de la fonction rénale) et le taux sérique d'électrolytes pendant un traitement par INVOKAMET XR. Un arrêt temporaire du traitement par INVOKAMET XR 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 XR 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 XR 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 B<sub>12</sub> si on soupçonne la présence d'une telle anémie.

## **Appareil locomoteur**

### Canagliflozine

Un risque accru de fractures osseuses, apparaissant après seulement 12 semaines de traitement, a été observé chez des patients utilisant la canagliflozine. Il faut prendre en compte les facteurs contribuant au risque de fracture avant d'instaurer un traitement par la canagliflozine.

## **Considérations périopératoires**

Le traitement par INVOKAMET XR 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 XR 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

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 XR, 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Un arrêt temporaire du traitement par INVOKAMET XR 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 XR dans les plus brefs délais et instaurer un traitement.

Il faut évaluer la fonction rénale avant d'entreprendre un traitement par INVOKAMET XR 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 m<sup>2</sup> après l'instauration du traitement.

#### Utilisation en cas d'insuffisance rénale

INVOKAMET XR 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 ( $< 60 \text{ mL/min}$ ).

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 XR. Avant l'instauration du traitement par INVOKAMET XR, 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 baisse 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 XR 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 [9 INTERACTIONS 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Par conséquent, il faut suspendre temporairement l'administration d'INVOKAMET XR 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.

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

INVOKAMET XR est contre-indiqué pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes avec INVOKAMET XR ou ses composés individuels; par conséquent, l'innocuité d'INVOKAMET XR 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 bassinet et des tubules rénaux étaient évidentes lors d'une exposition clinique égale ou supérieure à 0,5 fois la dose de 300 mg (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

#### 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

#### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

INVOKAMET XR est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Aucune étude n'a été conduite chez l'animal en lactation avec INVOKAMET XR 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.

#### Chlorhydrate de 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.

### 7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'INVOKAMET XR n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

### 7.1.4 Personnes âgées

INVOKAMET XR 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Personnes âgées](#) puisque la metformine est éliminée par le rein.

#### 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 [14 ÉTUDES 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Par rapport au placebo, des réductions plus faibles du taux d'hémoglobine glycosylée (HbA<sub>1c</sub>) 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Étant donné que le vieillissement est associé à un déclin de la fonction rénale, INVOKAMET XR doit être utilisé avec prudence à mesure que le patient vieillit.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Aucune étude clinique d'innocuité et d'efficacité n'a été effectuée sur les comprimés INVOKAMET XR chez les patients atteints de diabète de type 2. Cependant, dans le cadre d'études comparatives sur la biodisponibilité, les comprimés INVOKAMET XR ont démontré une biodisponibilité comparable à celle de la canagliflozine et de la metformine à libération prolongée administrées dans des comprimés distincts (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

## Canagliflozine

L'innocuité de la canagliflozine a été évaluée dans le cadre de quatorze études cliniques contrôlées de phase III et IV menées à double insu auprès de 18 248 patients atteints de diabète de type 2. Au cours de ces études, 11 078 et 7 170 patients ont reçu respectivement des comprimés de canagliflozine à 100 mg et à 300 mg. Parmi ces 18 248 patients atteints de diabète de type 2, un nombre total de 10 134 patients ont été traités dans le cadre de deux études cardiovasculaires (CANVAS et CANVAS-R). Ces patients étaient suivis par la suite durant une période moyenne de 149 semaines (période moyenne de 223 semaines pour l'étude CANVAS et de 94 semaines pour l'étude CANVAS-R); les 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 période moyenne de suivi de 49 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 sulfonylurée 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [5 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 B<sub>12</sub> 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 mégaloblastique ont été signalés en lien avec la prise de metformine, mais aucune augmentation de l'incidence de neuropathie n'a été observée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#)).

Une baisse de l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub> 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 mégaloblastique.

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 chlorhydrate de 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.

### **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

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

Les [Tableau 3](#), [Tableau 4](#), [Tableau 5](#) et [Tableau 6](#) 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)

Tableau 3 : 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, 26 semaines) ou à du glimépiride (étude DIA3009, 52 semaines)

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 (%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>							
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)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>							
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
<b>Infections et infestations</b>							
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)
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>							
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)
<b>Troubles psychiatriques</b>							
Insomnie	0	3 (0,8)	0	1 (0,3)	7 (1,4)	10 (2,1)	6 (1,2)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>							
Pollakiurie	1 (0,5)	21 (5,7)	10 (2,7)	2 (0,5)	12 (2,5)	12 (2,5)	1 (0,2)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>							
Balanoposthite	1 (0,5)	2 (0,5)	1 (0,3)	0	4 (0,8)	13 (2,7)	2 (0,4)

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 (%)
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)

**Tableau 4 : 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, 26 semaines) ou à de la sitagliptine (étude DIA3015, 52 semaines)**

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 (%)
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>					
Vertige	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)	14 (3,7)	11 (2,9)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>					
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)
<b>Infections et infestations</b>					
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)
Rhinopharyngite	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)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>					
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)

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 (%)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>					
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)
<b>Troubles du système nerveux</b>					
Céphalée	4 (2,6)	5 (3,2)	2 (1,3)	29 (7,7)	27 (7,1)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>					
Pollakiurie	1 (0,6)	4 (2,5)	3 (1,9)	6 (1,6)	5 (1,3)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>					
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)

**Tableau 5 : 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 de 26 semaines 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 (%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
Gastrite	2 (1,7)	4 (3,5)	0
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
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)
<b>Infections et infestations</b>			
Rhinopharyngite	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)

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 (%)
<b>Investigations</b>			
Diminution du poids	1 (0,9)	1 (0,9)	3 (2,6)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
Hypoglycémie	2 (1,7)	1 (0,9)	6 (5,3)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>			
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)
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Étourdissements	1 (0,9)	4 (3,5)	3 (2,6)
Céphalée	4 (3,5)	3 (2,7)	5 (4,4)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>			
Pollakiurie	1 (0,9)	5 (4,4)	7 (6,1)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>			
Balanite	0	3 (2,7)	0
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			
Douleur oropharyngée	2 (1,7)	3 (2,7)	0
<b>Affections vasculaires</b>			
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)

**Tableau 6 : 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 de 18 semaines 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 (%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
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)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
Fatigue	4 (1,6)	6 (2,5)	8 (3,3)
Soif	0	2 (0,8)	10 (4,1)

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 (%)
<b>Infections et infestations</b>			
Bronchite	5 (2,0)	7 (2,9)	3 (1,2)
Rhinopharyngite	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)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
Hypoglycémie	21 (8,6)	23 (9,5)	23 (9,3)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>			
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)
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Étourdissements	0	1 (0,4)	6 (2,4)
Céphalée	7 (2,9)	8 (3,3)	7 (2,8)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>			
Pollakiurie	1 (0,4)	7 (2,9)	18 (7,3)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>			
Balanite	1 (0,4)	7 (2,9)	9 (3,7)
<b>Affections vasculaires</b>			
Hypertension	3 (1,2)	8 (3,3)	1 (0,4)

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables peu fréquents (< 2 %) <sup>1</sup> qui ont été observés au cours des études cliniques sont énumérés ci-dessous.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : déshydratation <sup>2</sup>

**Troubles du système nerveux** : étourdissements orthostatiques <sup>2</sup>, syncope <sup>2</sup>

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : éruption cutanée <sup>3</sup>, urticaire

**Affections vasculaires** : hypotension <sup>2</sup>, hypotension orthostatique <sup>2</sup>

<sup>1</sup> 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.

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

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

## 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 événement par 100 années-patients d'exposition 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 m<sup>2</sup>) 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 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 m<sup>2</sup>, 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 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 XR 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#)).

**Hypoglycémie** : Au cours d'essais cliniques individuels (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)), des épisodes d'hypoglycémie ont été observés plus souvent lorsque la canagliflozine était administrée en association avec de l'insuline ou une sulfonyleurée (voir [Tableau 7](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

**Tableau 7 : Fréquence de l'hypoglycémie<sup>1</sup> au cours d'études cliniques contrôlées**

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

Monothérapie (26 semaines)	placebo (n = 192)	canagliflozine à 100 mg (n = 195)	canagliflozine à 300 mg (n = 197)
En association avec de l'insuline et de la metformine (18 semaines) <sup>3</sup>	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 (%)] <sup>2</sup>	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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil génito-urinaire](#)).

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 essais contrôlés, 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil génito-urinaire](#)).



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.

**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.

**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.

**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 une deuxième étude cardiovasculaire (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 événement par 100 années-patients de suivi avec la canagliflozine 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 événement 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.

**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 environ deux fois plus élevé d'amputation d'un membre inférieur associé à l'emploi de canagliflozine a été observé dans le cadre de CANVAS et CANVAS-R, 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 8](#) et au [Tableau 9](#), respectivement. (Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire.](#))

**Tableau 8 : 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 <sup>bre</sup> 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 à 3,69)	2,01 (1,20 à 3,34)	2,12 (1,34 à 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 9 : 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 <sup>bre</sup> 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 à 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 canagliflozine quant au risque d'amputation d'un membre inférieur comparativement au groupe témoin.

**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 intravasculaire 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 m<sup>2</sup>) ont été signalées avec la canagliflozine à 100 mg et à 300 mg, respectivement, comparativement au

traitement comparateur (-4,15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

**Patients dont le DFGe se situe entre 45 et moins de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>** : Dans une analyse portant sur des patients dont le DFGe de départ se situait entre 45 et moins de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 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 m<sup>2</sup> et baisse > 30 % depuis le début), peu importe le moment où ces baisses étaient survenues pendant le traitement, était 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 [7 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 de 4,11 événements par 100 années-patients d'exposition chez les patients sous canagliflozine à 100 mg, de 4,33 événements par 100 années-patients d'exposition chez les patients sous canagliflozine à 300 mg et de 3,8 événements par 100 années-patients d'exposition 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 d'exposition chez les patients sous canagliflozine à 100 mg, de 1,15 événement par 100 années-patients d'exposition chez les patients sous canagliflozine à 300 mg et de 0,71 événement par 100 années-patients d'exposition chez les patients sous placebo.

#### 8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

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 m<sup>2</sup>), 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.

**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 DFGe, 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 DFGe (> 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 [7 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 DFGe 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 DFGe.

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

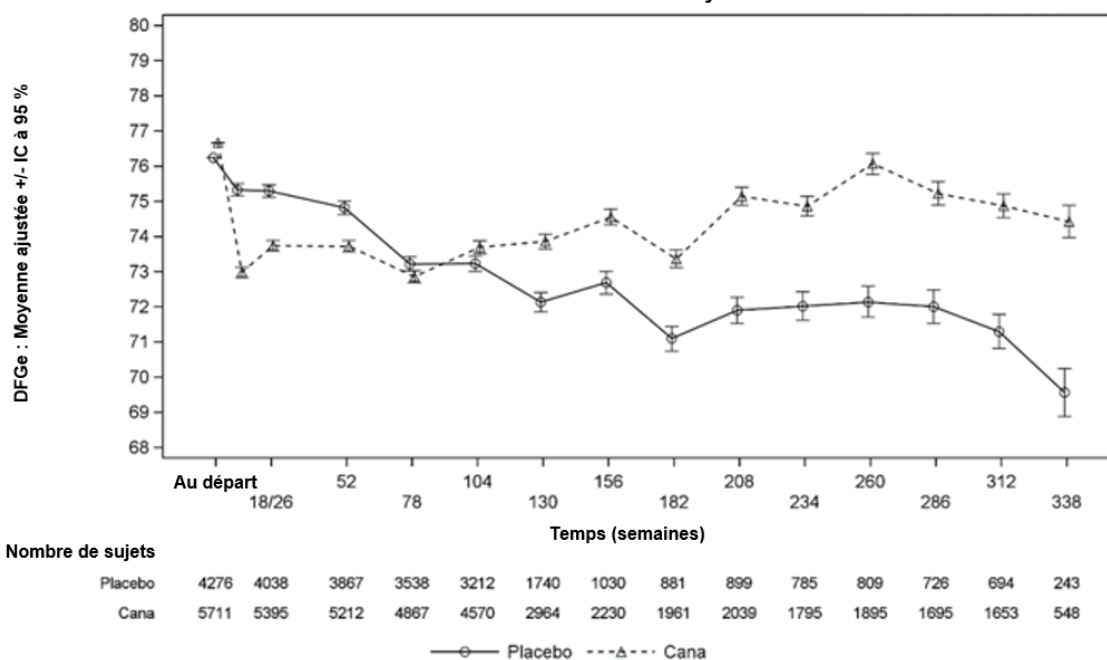


Figure 1 : DFGe moyen ajusté (au fil du temps)

**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 à 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 10 : Variations moyennes des taux d'électrolytes ajustées en fonction du placebo entre le début de l'étude et la semaine 18 ou 26<sup>a</sup> 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 <sup>a</sup> , moyenne (IC à 95 %)	Valeur p
<b>Sodium [135 à 145 mmol/L]</b>			
canagliflozine	139,3 (0,036)	0,40 (0,304; 0,496)	< 0,001
<b>Potassium [3,5 à 5,0 mmol/L]</b>			
canagliflozine	4,44 (0,006)	0,01 (-0,005; 0,028)	0,171
<b>Magnésium [0,75 à 0,95 mmol/L]</b>			
canagliflozine	0,77 (0,001)	0,08 (0,074; 0,080)	< 0,001
<b>Bicarbonate [24 à 30 mmol/L]</b>			
canagliflozine	23,33 (0,036)	-0,41 (-0,504; -0,307)	< 0,001
<b>Phosphate [0,80 à 1,50 mmol/L]</b>			
canagliflozine	1,16 (0,002)	0,03 (0,028; 0,040)	< 0,001
<b>Calcium [2,07 à 2,64 mmol/L]</b>			
canagliflozine	2,41 (0,002)	0,02 (0,012; 0,020)	< 0,001

<sup>a</sup> 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).

### **8.5 Effets indésirables observés après la 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 B<sub>12</sub> 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.



## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude pharmacocinétique relative aux interactions médicamenteuses particulières à INVOKAMET XR 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

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*).

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.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Les patients doivent être prévenus du risque accru d'effets indésirables liés à une baisse du volume intravasculaire, comme les étourdissements orthostatiques, et du risque d'hypoglycémie lorsqu'INVOKAMET XR est administré en traitement d'appoint à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)). Il faut expliquer aux patients qui reçoivent INVOKAMET XR 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 [2 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 XR est contre-indiqué chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant un trouble hépatique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Il est recommandé d'éviter la consommation d'alcool et de médicaments contenant de l'alcool.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

**Le choix des médicaments énumérés est fondé sur des rapports ou des études de cas d'interaction médicamenteuse, ou sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction.**

### 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 11 : Effet des médicaments administrés en concomitance sur l'exposition systémique à la canagliflozine**

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance <sup>1</sup>	Dose de canagliflozine <sup>1</sup>	Rapport des moyennes géométriques (rapport avec/sans le médicament administré en concomitance) Aucun effet = 1,0		Commentaires cliniques
			ASC <sup>2</sup> (IC à 90 %)	C <sub>max</sub> (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 XR
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 XR
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 XR
Probénécide	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 XR
<b>Inducteurs d'enzymes UGT / transporteurs de médicaments</b>					
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 à une prise par jour de deux comprimés INVOKAMET XR contenant 150 mg de canagliflozine chez les patients qui tolèrent une prise par jour de deux comprimés INVOKAMET XR

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance <sup>1</sup>	Dose de canagliflozine <sup>1</sup>	Rapport des moyennes géométriques (rapport avec/sans le médicament administré en concomitance) Aucun effet = 1,0		Commentaires cliniques
			ASC <sup>2</sup> (IC à 90 %)	C <sub>max</sub> (IC à 90 %)	
					contenant 50 mg de canagliflozine (voir <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a> ).
Phénytoïne, phénobarbital, barbituriques, carbamazépine, ritonavir, éfavirenz ou millepertuis commun		s.o. <sup>3</sup>			Il faut envisager d'augmenter la dose à une prise par jour de deux comprimés INVOKAMET XR contenant 150 mg de canagliflozine chez les patients qui tolèrent une prise par jour de deux comprimés INVOKAMET XR contenant 50 mg de canagliflozine (voir <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a> ).

1. Dose unique, sauf indication contraire.
2. ASC<sub>inf</sub> pour les médicaments administrés en dose unique et ASC<sub>24h</sub> 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 (éthinyloestradiol 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.

**Tableau 12 : Effet de la canagliflozine sur l'exposition systémique aux médicaments administrés en concomitance**

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance <sup>1</sup>	Dose de canagliflozine <sup>1</sup>	Rapport des moyennes géométriques (rapport avec/sans les médicaments administrés en concomitance) Aucun effet = 1,0			Commentaires cliniques
				ASC <sup>2</sup> (IC à 90 %)	C <sub>max</sub> (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 XR 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 <sup>3</sup> (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)	

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance <sup>1</sup>	Dose de canagliflozine <sup>1</sup>	Rapport des moyennes géométriques (rapport avec/sans les médicaments administrés en concomitance) Aucun effet = 1,0			Commentaires cliniques
				ASC <sup>2</sup> (IC à 90 %)	C <sub>max</sub> (IC à 90 %)	
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<sub>inf</sub> pour les médicaments administrés en dose unique et ASC<sub>24h</sub> pour les médicaments administrés en doses multiples.
3. ASC<sub>0-12h</sub>

### 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> plasmatique et l'ASC de la metformine et augmentait la quantité de metformine excrétée dans l'urine, sans modification du T<sub>max</sub> 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 XR, 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.

L'utilisation d'INVOKAMET XR 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

## **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Le millepertuis commun (*Hypericum perforatum*) est un inducteur du CYP3A4 et son administration concomitante avec INVOKAMET XR pourrait causer une perte d'efficacité ou une réduction de la réponse clinique. Un ajustement posologique pourrait être requis (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

## 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

En raison du mécanisme d'action d'INVOKAMET XR, 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 XR 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 XR. Pour plus de détail, il est conseillé de contacter le fabricant de ce test.

Des examens d'imagerie avec injection intravasculaire de produits de contraste iodés peuvent entraîner une altération aiguë de la fonction rénale et ont été associés à une acidose lactique chez des patients sous metformine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

INVOKAMET XR (canagliflozine/chlorhydrate de metformine à libération prolongée) 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<sub>G</sub>). 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.

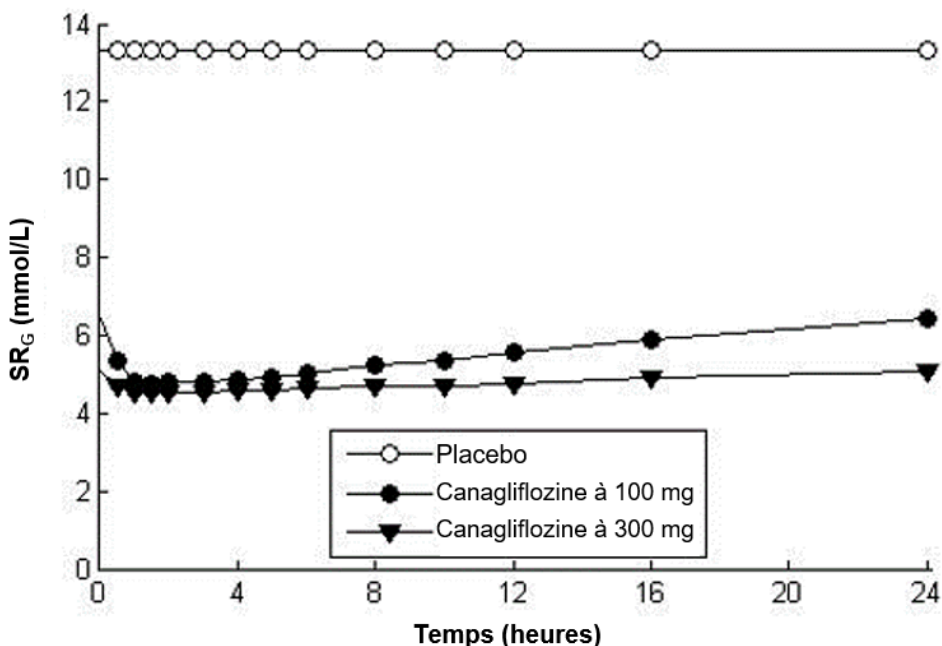
### Chlorhydrate de metformine

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 découler d'une augmentation du nombre de récepteurs de l'insuline sur la membrane cellulaire.

## **10.2 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 2](#)), 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 2 : Profil attendu (modélisé selon les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) du SR<sub>G</sub> 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.

### 10.3 Pharmacocinétique

Les résultats d'études de bioéquivalence chez les sujets en santé ont démontré une bioéquivalence comparable pour la canagliflozine et la metformine entre les comprimés d'association INVOKAMET XR à 50 mg/500 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/500 mg et 150 mg/1 000 mg comparativement à la coadministration de doses correspondantes de canagliflozine et de chlorhydrate de metformine à libération prolongée en comprimés distincts.

L'administration d'INVOKAMET XR à une dose d'association fixe de 150 mg/1 000 mg avec des aliments n'a pas entraîné de changement d'exposition globale à la canagliflozine. En revanche, l'ingestion d'aliments a retardé le T<sub>max</sub> de la metformine d'environ 2 heures et augmenté l'étendue de l'exposition à la metformine (ASC<sub>T</sub>) d'environ 70 %. Suivant les mêmes instructions

d'administration que les comprimés de metformine à libération prolongée, il est recommandé qu'INVOKAMET XR soit pris avec un repas.

Après l'administration de deux comprimés INVOKAMET XR à 150 mg/1 000 mg une fois par jour avec le repas du soir pendant 7 jours chez des sujets en santé, l'état d'équilibre pour la canagliflozine et la metformine a été atteint respectivement au jour 6 et au jour 3. Pour la canagliflozine, le  $T_{max}$  médian à l'état d'équilibre était d'environ 1,75 heure avec une  $C_{max,ée}$  et une  $ASC_{ée}$  moyennes respectives de 3 078 ng/mL et 26 320 ng.h/mL. Pour la metformine, le  $T_{max}$  médian à l'état d'équilibre était d'environ 8 heures avec une  $C_{max,ée}$  et une  $ASC_{ée}$  moyennes respectivement de 1 581 ng/mL et 19 386 ng.h/mL.

### Canagliflozine

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 unique 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 13 : 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)
<b>Sujets en santé<sup>1</sup></b>						
<b>Doses quotidiennes orales multiples de 100 mg</b>	9	1 118 (143)	13,3 (4,8)	6 056 (959)	16,4 (2,16)	304 (79,7)
<b>Doses quotidiennes orales multiples de 300 mg</b>	9	3 379 (728)	13,5 (3,2)	19 252 (5 348)	16,4 (3,60)	319 (104)
<b>Patients atteints de diabète de type 2<sup>2</sup></b>						
<b>Doses quotidiennes orales multiples de 100 mg</b>	8	1 227 (481)	13,7 (2,1)	8 225 (1 947)	13,0 (4,43)	250 (50,7)
<b>Doses quotidiennes orales multiples de 300 mg</b>	10	4 678 (1 685)	14,9 (4,8)	30 995 (11 146)	11,3 (5,21)	226 (89,4)

1. De l'étude DIA 1030

2. De l'étude DIA 1023

## 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 aliments (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### Chlorhydrate de metformine

Après l'administration orale d'une dose unique de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine à 1 000 mg une fois par jour après un repas, le temps requis pour atteindre la concentration plasmatique maximale de metformine ( $T_{max}$ ) est d'environ 7 à 8 heures. Dans les études à doses uniques et multiples administrées à des sujets sains, une dose de metformine à 1 000 mg une fois par jour a produit une exposition systémique équivalente à celle obtenue lors de l'administration deux fois par jour de 500 mg de metformine à libération immédiate, telle que mesurée par l'aire sous la courbe (ASC).

L'administration orale de chlorhydrate de metformine à des doses de 500 à 2 500 mg une fois par jour a résulté en augmentations de l'ASC et de la  $C_{max}$  non proportionnelles à la dose. Les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  étaient de  $473 \pm 145$ ,  $868 \pm 223$ ,  $1\,171 \pm 297$  et de  $1\,630 \pm 399$  ng/mL pour des doses uniques de 500, 1 000, 1 500 et 2 500 mg, respectivement. Pour l'ASC, les valeurs moyennes étaient de  $3\,501 \pm 796$ ,  $6\,705 \pm 1\,918$ ,  $9\,299 \pm 2\,833$  et de  $14\,161 \pm 4\,432$  ng.h/mL pour des doses uniques de 500, 1 000, 1 500 et 2 500 mg, respectivement.

Des repas à teneur faible et élevée en matières grasses ont augmenté l'exposition systémique (telle que mesurée par l'ASC) du chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée d'environ 38 et 73 %, respectivement, par rapport à l'administration à jeun. Les deux types de repas ont prolongé la  $T_{max}$  de la metformine d'environ 3 heures, mais la  $C_{max}$  n'a pas été affectée. Dans une étude pharmacocinétique ouverte, par scintigraphie, menée auprès de volontaires sains, on a évalué le chlorhydrate de metformine à 500 mg administré avec des repas contenant diverses proportions de matières grasses. Le temps de rétention gastrique et l'exposition systémique de la metformine étaient plus élevés dans le groupe ayant pris un repas riche en matières grasses que dans le groupe ayant pris un repas à teneur en matières grasses de 30 % recommandé par l'AHA, ce qui démontre que la rétention gastrique prolongée permet d'obtenir une libération prolongée de metformine. Pour les temps de transit inférieurs à 7 heures, comme c'est parfois le cas des repas à teneur en matières grasses de 30 % recommandés par l'AHA, l'absorption de la metformine pourrait être réduite de façon presque linéaire à la réduction du temps de transit dans le tractus gastro-intestinal supérieur.

## 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.

### Chlorhydrate de 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. Aucune étude sur le métabolisme des comprimés de metformine à libération prolongée n'a été effectuée.

## **Métabolisme**

### Canagliflozine

L'O-glucuronidation est la principale voie métabolique d'élimination de la canagliflozine. Celle-ci est principalement glucuronidée par l'UDP glucuronosyltransférase 1A9 (UGT1A9) et 2B4 (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.

### Chlorhydrate de 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 mcg/mL. Certains médicaments peuvent potentialiser les effets de la metformine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Aucune étude ayant porté sur le métabolisme de la metformine à libération prolongée en comprimés n'a été effectuée.

## **Élimination**

### Canagliflozine

À la suite de l'administration d'une dose orale unique de canagliflozine marquée au  $^{14}\text{C}$  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.

## Chlorhydrate de 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**

Aucune étude évaluant les paramètres pharmacocinétiques de la canagliflozine et de la metformine après l'administration d'INVOKAMET XR chez les patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique et dans d'autres populations particulières n'a été effectuée. La description de chacun des composés dans ces populations est présentée ci-dessous.

- **Enfants** : 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 [7.1.3 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.

**Tableau 14 : Moyenne (écart-type) des paramètres pharmacocinétiques de la canagliflozine plasmatique le 14<sup>e</sup> jour**

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

- **Personnes âgées** : Aucune étude ayant évalué les paramètres pharmacocinétiques de la canagliflozine et de la metformine après administration d'INVOKAMET XR chez les personnes âgées (> 65 ans) n'a été effectuée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### 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 XR présentaient une fréquence accrue d'effets indésirables liés à une baisse du volume intravasculaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### 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.

- **Sexe**

### Canagliflozine

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.

### Chlorhydrate de metformine

Dans les études pharmacocinétiques menées chez des volontaires sains, il n'y a pas eu de différences importantes entre les hommes et les femmes quant à l'ASC de la metformine (hommes = 268, femmes = 293) et la  $t_{1/2}$  (hommes = 229, femmes = 260). Cependant, la  $C_{max}$  de la metformine était légèrement plus élevée chez les femmes (rapport  $C_{max}$  femmes/hommes = 1,4). La différence de  $C_{max}$  en fonction du sexe n'est probablement pas importante sur le plan clinique.

- **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 pertinentes 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 porté sur ce sujet.

- **Insuffisance hépatique**

### Canagliflozine

INVOKAMET XR est contre-indiqué chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant une maladie hépatique (voir [2 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 $_{\infty}$  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.

#### Chlorhydrate de 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 m<sup>2</sup>), 10 sujets atteints d'insuffisance rénale légère (valeur du DFGe comprise entre 60 et moins de 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), 9 sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (valeur du DFGe comprise entre 30 et moins de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), 10 sujets atteints d'insuffisance rénale grave (valeur du DFGe comprise entre 15 et moins de 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ainsi que 8 sujets atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse.

La C<sub>max</sub> 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Une quantité négligeable de canagliflozine a été éliminée par l'hémodialyse.

#### Chlorhydrate de metformine

INVOKAMET XR 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 ( $< 60$  mL/min) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Chez les sujets dont la fonction rénale est réduite (d'après la mesure de la clairance de la créatinine [ $< 60$  mL/min]), la demi-vie plasmatique et sanguine de la metformine est prolongée et sa clairance rénale est abaissée dans la même proportion que celle de la créatinine.

- **Obésité** : 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.

- **Origine ethnique**

#### Canagliflozine

L'exposition normalisée en fonction de la dose de canagliflozine était comparable chez les sujets blancs et chez les sujets autres que blancs, soit les sujets noirs, les sujets asiatiques et les sujets d'autres origines ethniques. Une analyse pharmacocinétique de population portant sur la canagliflozine, menée auprès de 942 sujets blancs et de 674 sujets autres que blancs, n'a révélé aucune incidence importante associée à l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de la canagliflozine. Par conséquent, aucun ajustement posologique de la canagliflozine n'est requis en fonction de l'origine ethnique.

#### Chlorhydrate de metformine

Dans des études menées avec la metformine à libération prolongée (Glumetza), on n'a porté aucune conclusion définitive sur les différences des paramètres pharmacocinétiques selon l'origine ethnique en raison du déséquilibre de la taille respective de chaque groupe. Cependant, les données suggèrent une tendance vers des valeurs plus élevées de la  $C_{max}$  et de l'ASC pour la metformine chez les sujets asiatiques comparé aux sujets blancs, hispaniques et noirs. La différence entre les groupes asiatiques et blancs n'est probablement pas importante sur le plan clinique.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Les comprimés INVOKAMET XR doivent être conservés à une température comprise entre 15 et 30 °C. Conserver INVOKAMET XR dans son contenant d'origine. Il faut expliquer aux patients qu'ils doivent informer leur pharmacien de tout médicament périmé ou qu'ils n'utilisent plus. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ou avec les déchets ménagers.

## **12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT**

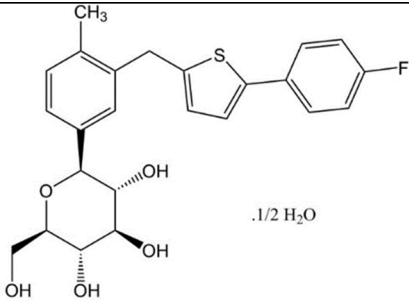
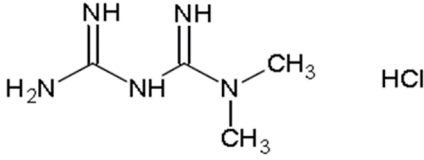
INVOKAMET XR doit être conservé dans son contenant d'origine hors de la vue et de la portée des enfants.



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

**Substance pharmaceutique :** canagliflozine plus chlorhydrate de metformine

Dénomination commune	canagliflozine	chlorhydrate de metformine
Nom chimique :	hémihydrate de (1S)-1,5-anhydro-1-(3-{{[5-(4-fluorophényl)-2-thiényl]méthyl}}-4-méthylphényl)-D-glucitol	chlorhydrate de N, N-diméthylbiguanide
Formule moléculaire :	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> FO <sub>5</sub> S•1/2 H <sub>2</sub> O	C <sub>4</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> •HCl
Masse moléculaire :	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hémihydrate : 453,53</li><li>• Anhydre : 444,52</li></ul>	165,62
Formule développée :	 .1/2 H <sub>2</sub> O	 HCl
Propriétés physicochimiques :	La canagliflozine est pratiquement insoluble dans les milieux aqueux dont le pH est de 1,1 à 12,9. Aucune valeur pK <sub>a</sub> 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.

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

#### Diabète de type 2

Aucune étude clinique n'a été effectuée sur les comprimés INVOKAMET XR® (canagliflozine et chlorhydrate de metformine à libération prolongée). Toutefois la bioéquivalence d'INVOKAMET XR par rapport à la canagliflozine et au chlorhydrate de metformine à libération prolongée co-administrés en comprimés distincts a été démontrée chez des sujets sains (voir [10.3 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 antihyperglycémiques.

**Tableau 15 : Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques portant sur des indications précises**

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	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
En traitement d'appoint à la metformine ( $\geq 1\ 500$ mg/jour) et une sulfonyleurée (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

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (% F/H)
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
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

<sup>1</sup> 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 ethnique des patients était la suivante : 71 % de blancs, 15 % d'asiatiques, 5 % de noirs et 9 % d'autres origines ethniques; 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<sub>1C</sub>, 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<sub>1C</sub> chez une grande diversité de patients, peu importe la durée de la maladie et l'utilisation concomitante d'antihyperglycémifiants. La durabilité de ces réductions du taux d'HbA<sub>1C</sub> 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 sulfonurée, 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<sub>1C</sub> ont été observées avec la canagliflozine chez les patients âgés. Des réductions du taux d'HbA<sub>1C</sub> ont été observées parmi les sous-groupes qui tenaient compte de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, 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<sub>1C</sub> ont été observées chez les patients présentant un taux d'HbA<sub>1C</sub> ou un DFG<sub>e</sub> élevé au début de l'étude.

### ***Traitement d'appoint à la metformine (étude DIA3006)***

Au total, 1 284 patients dont le contrôle de la glycémie était inadéquat (taux d'HbA<sub>1C</sub> ≥ 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<sub>e</sub> initial moyen était de 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. 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 16](#), des baisses statistiquement significatives ( $p < 0,001$ ) du taux d'HbA<sub>1C</sub>, 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<sub>1C</sub> < 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 16 : Résultats de l'étude clinique contrôlée par placebo portant sur la canagliflozine administrée en traitement d'appoint à la metformine<sup>1</sup>**

Paramètre d'efficacité	canagliflozine + metformine 26 semaines		placebo + metformine (n = 183)
	100 mg (n = 368)	300 mg (n = 367)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
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 (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-0,62 <sup>2</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>2</sup> (-0,91; -0,64)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	45,5 <sup>2</sup>	57,8 <sup>2</sup>	29,8
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>			
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 <sup>2</sup> (-1,99; -1,32)	-2,23 <sup>2</sup> (-2,57; -1,90)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Glycémie postprandiale (2 h) (mmol/L)</b>			
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 <sup>2</sup> (-2,73; -1,51)	-2,62 <sup>2</sup> (-3,24; -2,01)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Poids corporel</b>			
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 <sup>2</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>2</sup> (-3,5; -2,3)	s.o. <sup>3</sup>

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<sub>1c</sub> ≥ 7 % à ≤ 9,5 %) avec de 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 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 DFGe initial moyen était de 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. 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).

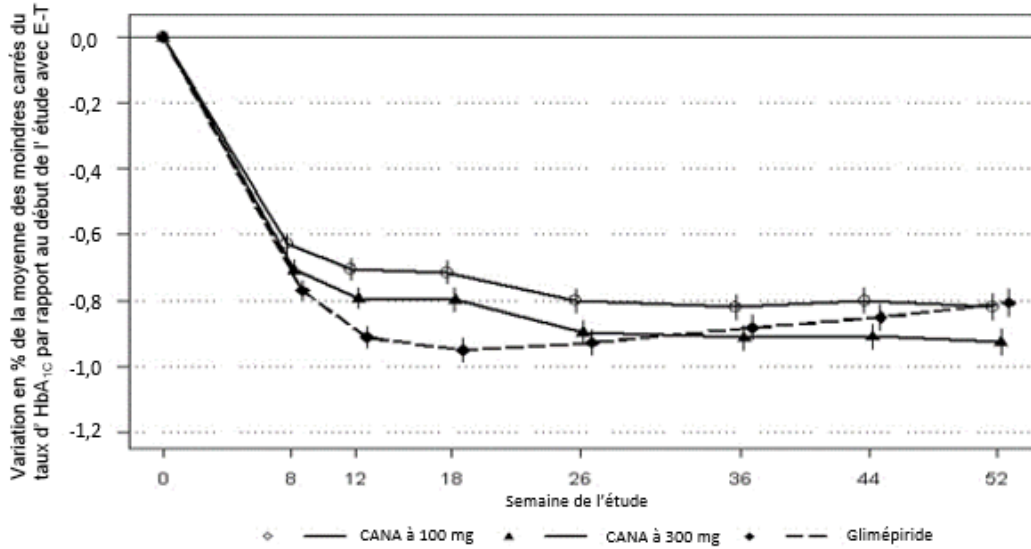
Comme l'indiquent le [Tableau 17](#) et la [Figure 3](#), après 52 semaines, le traitement par la canagliflozine à 100 mg a entraîné des réductions comparables du taux d'HbA<sub>1c</sub> (par rapport aux valeurs initiales) à celles observées avec le glimépiride (la limite supérieure de l'intervalle de 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<sub>1c</sub> 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 17 : Résultats de l'étude clinique de 52 semaines comparant la canagliflozine au glimépiride en traitement d'appoint à la metformine<sup>1</sup>**

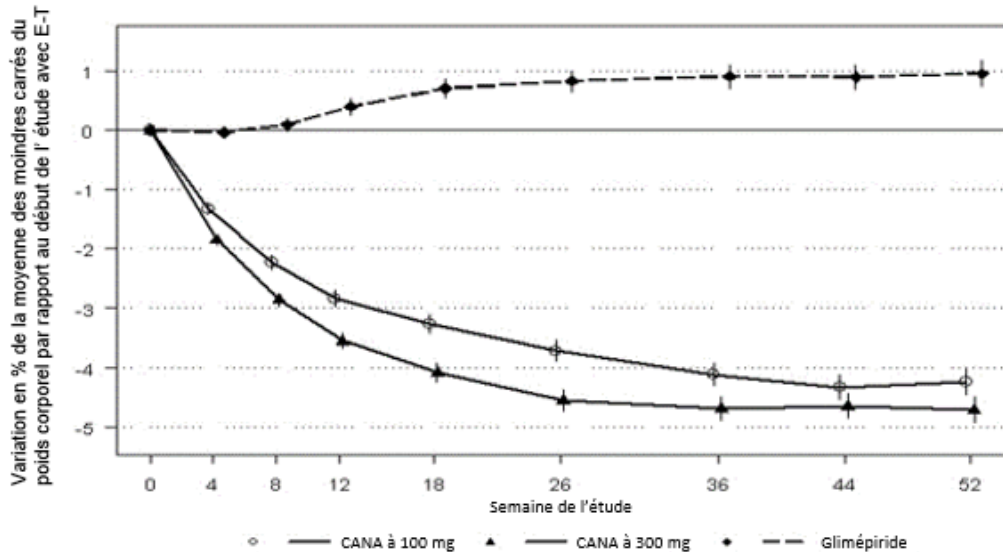
Paramètre d'efficacité	canagliflozine + metformine 52 semaines		glimépiride (ajusté) + metformine (n = 482)
	100 mg (n = 483)	300 mg (n = 485)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	7,78	7,79	7,83
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,82	-0,93	-0,81
Différence par rapport au glimépiride (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-0,01 <sup>2</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>2</sup> (-0,22; -0,02)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>			
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. <sup>3</sup>
<b>Poids corporel</b>			
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 <sup>4</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>4</sup> (-6,2; -5,1)	s.o. <sup>3</sup>

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<sub>1c</sub> 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.



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.

**Figure 3 : Variations moyennes par rapport au début de l'étude du taux d'HbA<sub>1c</sub> (%) et du poids corporel sur une période de 52 semaines dans le cadre d'une étude comparant la canagliflozine au glimépiride en traitement d'appoint à la metformine**

### 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<sub>1C</sub> ≥ 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 DFG initial moyen était de 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. 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 sulfonylurée 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 18](#), des baisses statistiquement significatives ( $p < 0,001$ ) du taux d'HbA<sub>1C</sub>, 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<sub>1C</sub> < 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

**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 une sulfonylurée<sup>1</sup>**

Paramètre d'efficacité	canagliflozine + metformine et sulfonylurée 26 semaines		placebo + metformine et sulfonylurée (n = 156)
	100 mg (n = 157)	300 mg (n = 156)	
<b>HbA<sub>1C</sub> (%)</b>			
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 <sup>2</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>2</sup> (-1,11; -0,73)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA<sub>1C</sub> &lt; 7 %</b>	43,2 <sup>2</sup>	56,6 <sup>2</sup>	18,0
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>			
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 <sup>2</sup> (-1,75; -0,73)	-1,92 <sup>2</sup> (-2,43; -1,41)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Poids corporel</b>			
Valeur initiale (moyenne) en kg	93,5	93,5	90,8



Paramètre d'efficacité	canagliflozine + metformine et sulfonylurée 26 semaines		placebo + metformine et sulfonylurée (n = 156)
	100 mg (n = 157)	300 mg (n = 156)	
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 <sup>2</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>2</sup> (-2,7; -1,3)	s.o. <sup>3</sup>

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 sulfonylurée par rapport à la sitagliptine (étude DIA3015)**

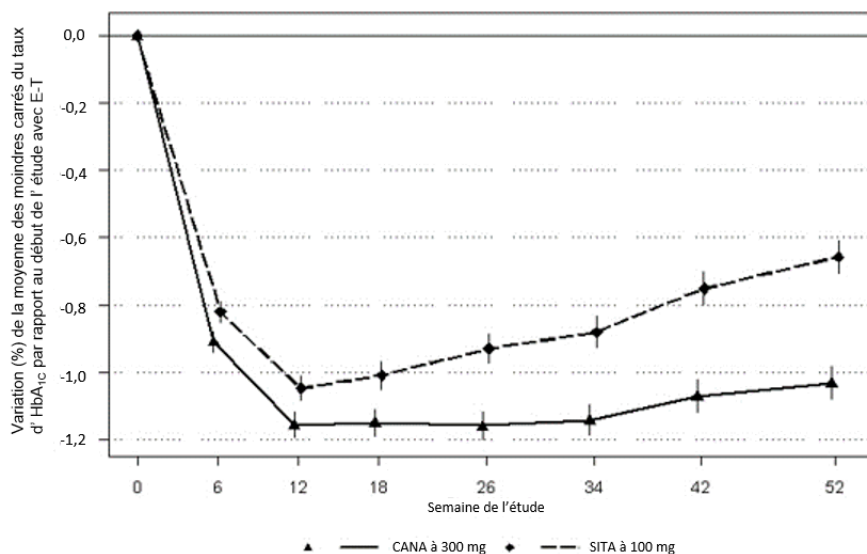
Au total, 755 patients dont le contrôle de la glycémie était inadéquat (taux d'HbA<sub>1C</sub> ≥ 7,0 % à ≤ 10,5 %) avec la metformine (2 000 mg/jour ou au moins 1 500 mg/jour si la dose plus élevée n'était pas tolérée) en association avec une sulfonylurée (dose efficace maximale ou presque maximale) 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 sulfonylurée comparativement à la sitagliptine à 100 mg en traitement d'appoint à la metformine et une sulfonylurée 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 m<sup>2</sup>. Les patients qui prenaient des doses efficaces maximales ou presque maximales de metformine et d'une sulfonylurée (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 sulfonylurée, 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 19](#) et la [Figure 4](#), après 52 semaines, la canagliflozine à 300 mg a entraîné une réduction plus importante ( $p < 0,05$ ) du taux d'HbA<sub>1C</sub> 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<sub>1C</sub> < 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 sulfonylurée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 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<sub>1C</sub>) 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 19 : Résultats de l'étude clinique de 52 semaines comparant la canagliflozine à la sitagliptine en traitement d'appoint à la metformine et une sulfonyleurée<sup>1</sup>**

<b>Paramètre d'efficacité</b>	<b>canagliflozine à 300 mg + metformine et sulfonyleurée (n = 377)</b>	<b>sitagliptine à 100 mg + metformine et sulfonyleurée (n = 378)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
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 <sup>2</sup> (-0,50; -0,25)	s.o. <sup>4</sup>
<b>Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	47,6	35,3
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>		
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. <sup>4</sup>
<b>Poids corporel</b>		
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 <sup>3</sup> (-3,3; -2,2)	s.o. <sup>4</sup>

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<sub>1c</sub> par rapport à la sitagliptine.
3.  $p < 0,001$
4. s.o. = sans objet



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.

**Figure 4 : Variation moyenne par rapport au début de l'étude du taux d'HbA<sub>1c</sub> (%) 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**

#### **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<sub>1c</sub> ≥ 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 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 m<sup>2</sup>. 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 20](#), des baisses statistiquement significatives ( $p < 0,001$ ) par rapport au placebo du taux d'HbA<sub>1c</sub>, 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<sub>1c</sub> < 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 20 : 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 pioglitazone<sup>1</sup>**

Paramètre d'efficacité	canagliflozine + metformine et pioglitazone 26 semaines		placebo + metformine et pioglitazone (n = 115)
	100 mg (n = 113)	300 mg (n = 114)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
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 <sup>2</sup> (-0,81; -0,44)	-0,76 <sup>2</sup> (-0,95; -0,58)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	46,9 <sup>2</sup>	64,3 <sup>2</sup>	32,5
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>			
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 <sup>2</sup> (-2,05; -1,21)	-1,98 <sup>2</sup> (-2,41; -1,56)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Poids corporel</b>			
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 <sup>2</sup> (-3,6; -1,8)	-3,7 <sup>2</sup> (-4,6; -2,8)	s.o. <sup>3</sup>

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<sub>1c</sub> ≥ 7,0 % à ≤ 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 m<sup>2</sup>. 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  $\geq 30$  unités/jour d'insuline pendant 18 semaines. Le [Tableau 21](#) montre que des baisses statistiquement significatives ( $p < 0,001$ ) par rapport au placebo du taux d'HbA<sub>1c</sub>, 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<sub>1c</sub>  $< 7,0$  % 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

**Tableau 21 : 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  $\geq 30$  unités/jour (avec insuline et metformine)<sup>1</sup>**

Paramètre d'efficacité	canagliflozine + insuline + metformine 18 semaines		placebo + insuline + metformine (n = 244)
	100 mg (n = 241)	300 mg (n = 246)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
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 <sup>2</sup> (-0,79; -0,55)	-0,78 <sup>2</sup> (-0,90; -0,66)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> <math>&lt; 7</math> %</b>	19,6 <sup>2</sup>	26,7 <sup>2</sup>	7,1
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>			
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 <sup>2</sup> (-1,56; -0,73)	-1,57 <sup>2</sup> (-1,98; -1,16)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Poids corporel</b>			
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 <sup>2</sup> (-2,4; -1,5)	-2,7 <sup>2</sup> (-3,2; -2,3)	s.o. <sup>3</sup>

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.

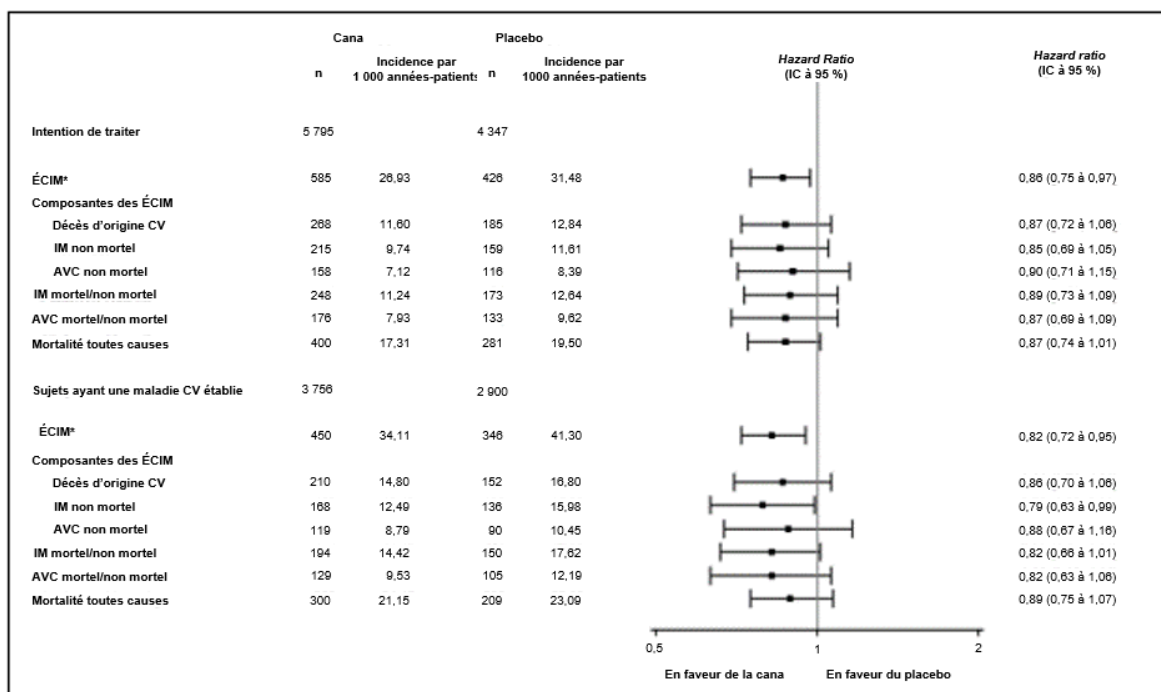
Dans l'étude CANVAS, les sujets recevaient au hasard (selon une répartition 1:1:1) la canagliflozine à 100 mg, la canagliflozine à 300 mg ou le placebo correspondant. Dans l'étude CANVAS-R, les sujets recevaient au hasard (selon une répartition 1 : 1) la canagliflozine à 100 mg ou le placebo correspondant; 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 blanche, 13 % était asiatique et 3 % 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<sub>1c</sub> ≥ 7,0 % et ≤ 10,5 %). Le taux moyen d'HbA<sub>1c</sub> 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 m<sup>2</sup>). Le DFGe était de 30 à moins de 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> chez 526 patients, de 45 à moins de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> chez 1 485 patients et de 60 à moins de 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 (IC) 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 5](#)). 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 5](#)), 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).



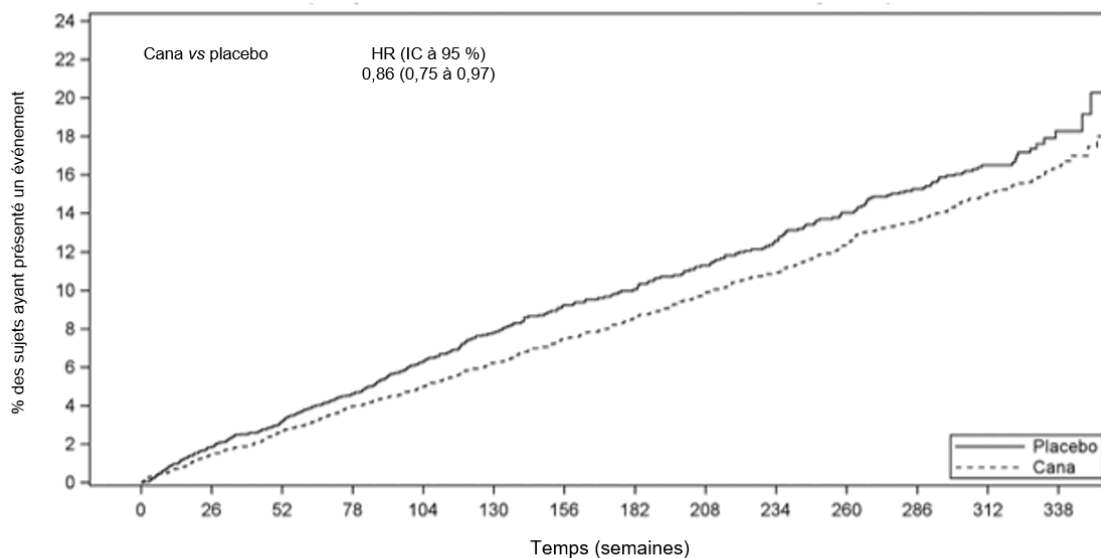
\* Valeur  $p$  (test bilatéral de la supériorité) = 0,0158

ÉCIM : événements cardiovasculaires indésirables majeurs

### Figure 5 : Effet du traitement sur le paramètre d'évaluation composite et ses composantes

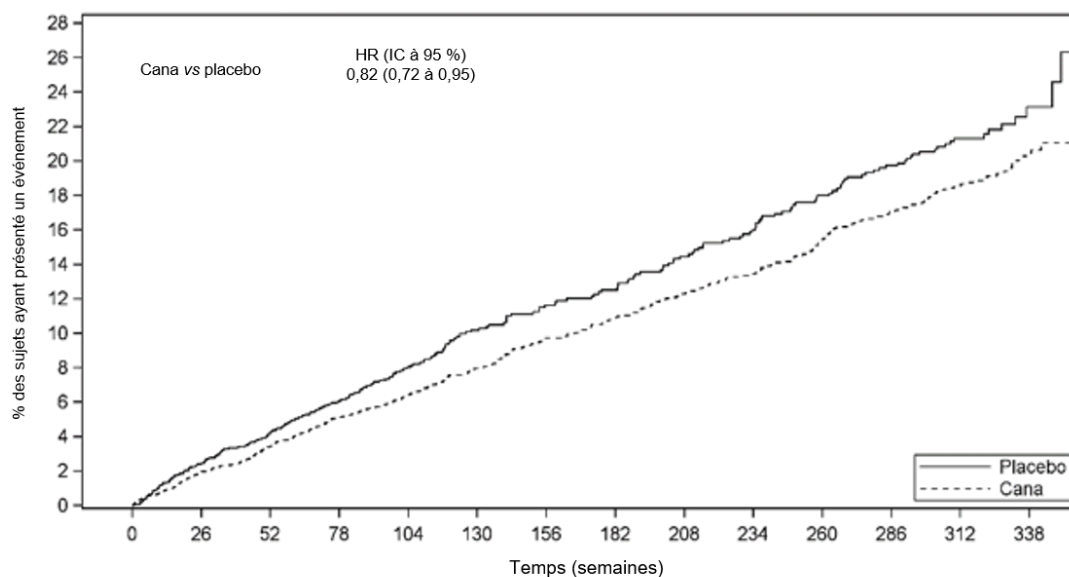
Comme le montre la courbe de Kaplan-Meier pour la première occurrence d'un ÉCIM (ci-dessous), la réduction des ÉCIM observée dans le groupe canagliflozine est survenue dès la semaine 26 et a été maintenue jusqu'à la fin de l'étude (Figure 6 et Figure 7).





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

**Figure 6 : Délai avant la première occurrence d'un ÉCIM (ensemble du programme CANVAS)**



Sujets														
Placebo	2900	2812	2741	2668	1819	889	695	681	662	641	614	596	453	130
Cana	3756	3661	3583	3493	2675	1708	1459	1431	1400	1374	1329	1291	974	261

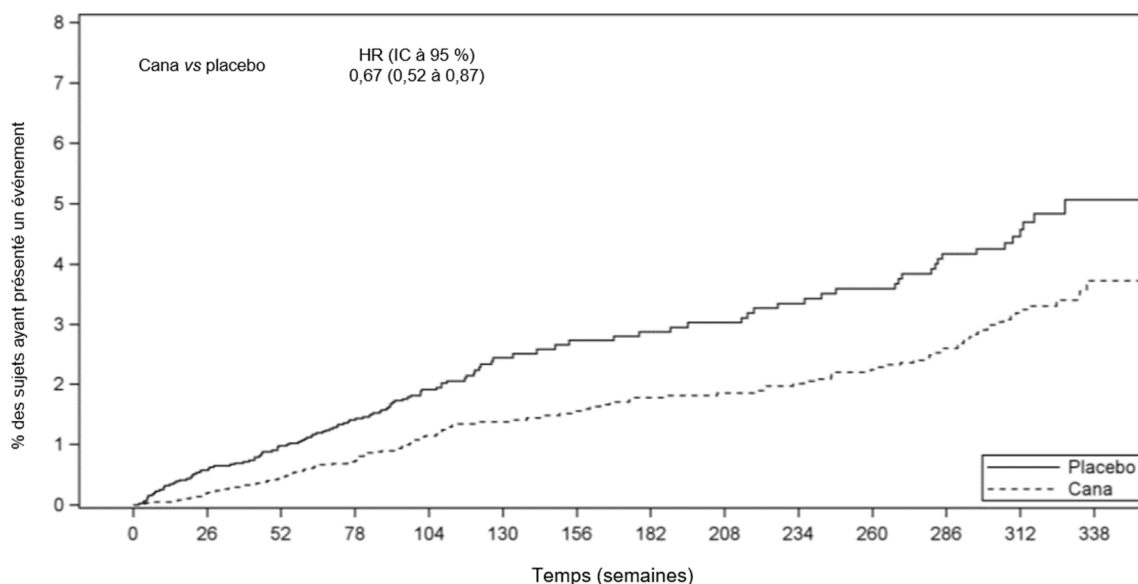
**Figure 7 : Délai avant la première occurrence d'un ÉCIM (sujets atteints d'une maladie cardiovasculaire établie)**

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 22 : 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**

	<b>Placebo n = 4 347 Taux d'événements par 100 années- patients</b>	<b>Canagliflozine n = 5 795 Taux d'événements par 100 années- patients</b>	<b>Hazard ratio vs placebo (IC à 95 %)</b>
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) <sup>1</sup>
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.



Sujets	0	26	52	78	104	130	156	182	208	234	260	286	312	338
Placebo	4347	4267	4198	4123	3011	1667	1274	1256	1236	1210	1180	1158	829	233
Cana	5795	5732	5653	5564	4437	3059	2643	2610	2572	2540	2498	2451	1782	490

**Figure 8 : Délai avant la première hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque**

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicité générale

#### 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.

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.

### Cancérogénicité

#### Association de canagliflozine et de chlorhydrate de metformine

Aucune étude n'a été menée chez l'animal avec les produits associés dans INVOKAMET XR pour évaluer la carcinogénèse.

#### 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.

#### Chlorhydrate de 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.

#### **Génotoxicité**

##### Association de canagliflozine et de chlorhydrate de metformine

Aucune étude n'a été menée chez l'animal avec les produits associés dans INVOKAMET XR pour évaluer la mutagénèse.

##### 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.

### Chlorhydrate de 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.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

#### Association de canagliflozine et de chlorhydrate de metformine

Aucune étude n'a été menée chez l'animal avec les produits associés dans INVOKAMET XR pour évaluer l'atteinte à la fertilité.

#### 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  $\geq 30$  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.

#### Chlorhydrate de 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.

Le chlorhydrate de 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.

## **Toxicité chez les jeunes animaux**

### Canagliflozine

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<sup>e</sup> jour postnatal jusqu'au 90<sup>e</sup> 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. La persistance des résultats rénaux chez le jeune rat 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. 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.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

**P<sup>r</sup>INVOKAMET XR<sup>®</sup>**

**comprimés de canagliflozine et de chlorhydrate de metformine à libération prolongée**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **INVOKAMET XR** 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 XR** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Acidose lactique

- INVOKAMET XR contient de la metformine comme ingrédient médicamenteux. Avoir trop de metformine dans le corps peut entraîner une acidose lactique. L'acidose lactique est une accumulation rare, mais grave d'acide lactique dans le sang. L'acidose lactique peut entraîner la mort et doit être traitée à l'hôpital.
- L'alcool peut accentuer le risque d'acidose lactique. Il ne faut pas boire d'alcool en grande quantité pendant votre traitement par INVOKAMET XR. Cela signifie que le calage d'alcool (boire 5 verres d'alcool ou plus d'affilée pour les hommes ou 4 verres d'alcool ou plus d'affilée pour les femmes) est interdit.

##### Acidocétose diabétique

- Une acidocétose diabétique peut survenir pendant ou après avoir arrêté un traitement par INVOKAMET XR. C'est une affection grave qui met la vie en danger et qui peut nécessiter des soins hospitaliers en urgence. Certains cas d'acidocétose diabétique ont entraîné la mort. L'acidocétose diabétique est une complication du diabète qui survient lorsque votre corps produit des taux élevés d'acides (appelés cétones) dans le sang. L'acidocétose diabétique peut survenir chez des patients atteints de diabète de type 2 qui ont un taux sanguin de sucre (glucose) normal ou élevé et qui sont traités par de la canagliflozine ou par d'autres inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2).
- **Obtenez immédiatement des soins médicaux et arrêtez immédiatement INVOKAMET XR** si l'un des symptômes suivants se manifeste (même avec des taux normaux de sucre dans le sang) : 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.
- **NE** prenez **PAS** INVOKAMET XR dans les cas suivants :
  - si vous avez un diabète de type 1;
  - si vous avez ou avez déjà eu une acidocétose diabétique.

##### Amputation d'un membre inférieur

- INVOKAMET XR pourrait accroître le risque d'amputation d'un membre inférieur.

Dans la plupart des cas, ces amputations ont touché un orteil ou une partie du pied ou même une jambe, en dessous ou au-dessus du genou. Certaines personnes ont subi plus d'une amputation, des deux côtés du corps dans certains cas.

- Informez votre professionnel de la santé si vous avez déjà eu une amputation, une maladie touchant les vaisseaux sanguins, une maladie des nerfs ou un ulcère de pied (plaie) causé par le diabète.
- **Obtenez immédiatement des soins médicaux** si vous constatez l'apparition d'une douleur ou d'une sensibilité, d'une plaie, d'un ulcère ou d'une infection à la jambe ou au pied. Votre professionnel de la santé pourra décider de vous faire cesser la prise d'INVOKAMET XR si vous présentez l'un de ces signes ou symptômes. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir comment bien prendre soin de vos pieds et maintenir une hydratation adéquate.

### **Pourquoi utilise-t-on INVOKAMET XR?**

INVOKAMET XR est utilisé en association avec un régime alimentaire et de l'exercice physique, afin d'améliorer les taux de sucre dans le sang chez les adultes atteints de diabète de type 2.

INVOKAMET XR peut être utilisé chez des patients :

- dont le diabète n'est pas contrôlé :
  - avec seulement de la metformine;
  - avec de la metformine et une sulfonylurée;
  - avec de la metformine et de la pioglitazone;
  - avec de la metformine et de l'insuline.
- prenant en association les comprimés distincts suivants :
  - metformine et INVOKANA (canagliflozine);
  - metformine, INVOKANA et une sulfonylurée;
  - metformine, INVOKANA et de la pioglitazone;
  - metformine, INVOKANA et de l'insuline.

### **Comment INVOKAMET XR agit-il?**

INVOKAMET XR contient deux médicaments, la canagliflozine et la metformine. Ces médicaments agissent ensemble pour vous aider à mieux contrôler votre taux de sucre dans le sang.

La canagliflozine fait partie d'une classe de médicaments appelés inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Elle diminue la quantité de sucre dans le sang en agissant sur les reins pour qu'ils éliminent une quantité plus importante de sucre dans l'urine.

La metformine fait partie d'une classe de médicaments appelés biguanides. Elle aide votre corps à mieux répondre à l'insuline, une substance chimique naturelle qui contrôle la quantité de sucre dans le sang. Cela réduit la quantité de sucre produite par le foie et la quantité de sucre qui passe de votre alimentation à la circulation sanguine.



## **Quels sont les ingrédients d'INVOKAMET XR?**

Ingrédients médicinaux : canagliflozine et chlorhydrate de metformine

Ingrédients non médicinaux : croscarmellose sodique, hypromellose, hydroxypropylcellulose, oxyde de fer noir (comprimés à 50 mg/1 000 mg et 150 mg/1 000 mg), oxyde de fer rouge (comprimés à 50 mg/500 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/500 mg et 150 mg/1 000 mg), oxyde de fer jaune (comprimés à 50 mg/500 mg, de 50 mg/1 000 mg, 150 mg/500 mg, et 150 mg/1 000 mg), lactose anhydre, macrogol/PEG3350, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé), oxyde de polyéthylène, cellulose microcristalline silicifiée, talc et dioxyde de titane.

## **INVOKAMET XR se présente sous la forme pharmaceutique suivante :**

Comprimés

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

## **N'utilisez pas INVOKAMET XR dans les cas suivants :**

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la canagliflozine, à la metformine ou à l'un des ingrédients d'INVOKAMET XR.
- si vous avez des problèmes de rein.
- si vous avez ou avez eu une affection appelée acidose métabolique (y compris une acidocétose diabétique ou une acidose lactique – trop d'acide dans le sang).
- si vous êtes atteint de diabète de type 1 (votre corps ne produit pas d'insuline).
- si vous buvez de l'alcool très souvent, ou si vous buvez beaucoup d'alcool en très peu de temps (« calage d'alcool »).
- si vous avez des problèmes de foie.
- si vous avez des problèmes cardiaques graves ou êtes atteint d'insuffisance cardiaque.
- si votre corps a perdu beaucoup d'eau (vous êtes gravement déshydraté).
- si vous traversez une période de stress, avez une infection grave, avez récemment subi une blessure.
- si vous allez faire l'objet d'une intervention chirurgicale majeure ou si vous êtes en train de vous rétablir après une intervention chirurgicale.
- si vous allez avoir un examen ou d'autres tests comme une radiographie ou un scanner nécessitant l'injection de colorants ou de produits de contraste. Vous devrez cesser de prendre INVOKAMET XR pendant une courte période avant et après votre examen.
- si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir.
- si vous allaitez.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser INVOKAMET XR, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que de vos problèmes de santé, notamment :**

- **si vous présentez l'une des conditions suivantes :**
  - vous êtes malnutri;

- vous avez des problèmes de glandes surrénales ou d'hypophyse (insuffisance surrénale ou hypophysaire);
- votre taux de vitamine B12 est faible;
- vous avez des antécédents d'infections aux levures du vagin ou du pénis;
- vous avez une tension artérielle basse (hypotension).
- si vous prenez l'un des médicaments énumérés dans la section sur les interactions médicamenteuses ci-dessous (voir **Les produits suivants pourraient interagir avec INVOKAMET XR**).
- **si vous présentez des facteurs de risque d'acidocétose diabétique à savoir :**
  - vous êtes déshydraté ou vous avez beaucoup de vomissements, diarrhées ou transpiration;
  - vous suivez un régime très faible en glucides (sucre);
  - vous êtes à jeun depuis un certain temps;
  - vous mangez moins ou avez modifié votre régime alimentaire;
  - vous buvez beaucoup d'alcool;
  - vous avez ou avez eu des problèmes de pancréas, y compris une pancréatite ou une intervention chirurgicale du pancréas;
  - vous êtes hospitalisé pour une intervention chirurgicale majeure ou allez avoir une intervention chirurgicale majeure;
  - vous êtes hospitalisé pour une infection grave ou une maladie grave;
  - vous avez une maladie aiguë;
  - en cas de réduction soudaine de votre dose d'insuline;
  - vous avez des antécédents d'acidocétose diabétique.
- **si vous présentez des facteurs de risque d'amputation, à savoir :**
  - vous avez déjà eu une amputation;
  - vous avez une maladie cardiaque ou présentez des risques de maladie cardiaque;
  - vous avez déjà eu une sténose (vaisseau bouché) ou un rétrécissement des vaisseaux sanguins, habituellement dans les jambes;
  - vous avez des lésions aux nerfs de vos jambes (neuropathie);
  - vous avez eu des ulcères ou des plaies au pied en raison du diabète;
  - vous avez une infection à un membre inférieur;
  - vous êtes déshydraté.

### **Autres mises en garde**

#### **Enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans)**

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

#### **Adultes âgés de 65 ans et plus**

Vous pourriez avoir plus d'effets secondaires avec INVOKAMET XR.

### **Consultations et examens**

Vous aurez des visites régulières avec votre professionnel de la santé avant et pendant votre traitement par INVOKAMET XR pour surveiller votre état de santé. Votre professionnel de la santé pourra surveiller :

- le taux de sucre dans votre sang. Le test urinaire à la recherche de sucre sera positif avec INVOKAMET XR;

- le nombre de globules rouges dans votre corps;
- le fonctionnement de vos reins;
- le taux de corps gras (graisses) dans votre sang;
- le taux de potassium dans votre sang;
- le taux de cétones dans votre sang et votre urine. Les cétones sont des éléments chimiques que votre foie produit lorsqu'il dégrade la masse grasseuse pour fournir de l'énergie.

**Fractures osseuses** : Prendre INVOKAMET XR peut augmenter le risque de se fracturer un os. Discutez-en avec votre professionnel de la santé.

### **Interventions chirurgicales et maladies**

Informez votre professionnel de la santé si vous :

- allez avoir une intervention chirurgicale;
- êtes hospitalisé pour une infection grave;
- êtes atteint d'une maladie grave;
- avez eu une intervention chirurgicale majeure.

Votre professionnel de la santé pourrait vous dire d'arrêter votre traitement par INVOKAMET XR :

- avant et après certains types d'interventions chirurgicales;
- si vous êtes malade ou blessé.

Si votre traitement par INVOKAMET XR est arrêté, votre professionnel de la santé :

- continuera à surveiller les signes et symptômes d'une acidocétose diabétique;
- vous dira quand reprendre votre traitement par INVOKAMET XR.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

INVOKAMET XR 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.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

### **Les produits suivants pourraient interagir avec INVOKAMET XR :**

- la digoxine, utilisée pour traiter des problèmes cardiaques;
- le furosémide ou autres diurétiques, utilisés pour traiter une tension artérielle élevée et d'autres problèmes cardiaques;
- l'insuline ou une sulfonurée (comme du glimépiride, du gliclazide ou du glyburide), utilisée pour aider à contrôler le sucre dans le sang (glycémie);
- la carbamazépine ou le phénobarbital, utilisé pour traiter les crises convulsives;
- les barbituriques, utilisés comme sédatifs ou somnifères;
- l'éfavirenz ou le ritonavir, utilisé pour traiter le VIH;
- la rifampicine, un antibiotique utilisé pour traiter les infections bactériennes comme la tuberculose;
- le millepertuis commun, une plante utilisée pour traiter la dépression;

- 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;
- autres médicaments qui peuvent causer un taux élevé de sucre dans le sang et entraîner une perte de contrôle de la glycémie tels que :
  - les corticoïdes, comme la prednisone, utilisés pour traiter de nombreuses maladies;
  - l'isoniazide, utilisé pour traiter la tuberculose;
  - les phénothiazines, un groupe de médicaments utilisés pour traiter des problèmes mentaux y compris la schizophrénie;
  - le thiazide (diurétique), utilisé pour traiter la tension artérielle élevée;
  - les médicaments pour la thyroïde tels que la lévothyroxine;
  - les contraceptifs oraux et autres produits contenant un estrogène;
  - un groupe de médicaments appelés inhibiteurs des canaux calciques, tels que nifédipine, amlodipine, félodipine, vérapamil et diltiazem, utilisés pour traiter des problèmes cardiaques;
  - médicaments pour traiter l'épilepsie (crises convulsives) tels que la phénytoïne;
  - l'acide nicotinique, utilisé pour prévenir et traiter le déficit en niacine;
  - les bronchodilatateurs (connus sous le nom d'agonistes bêta-2) qui facilitent la respiration, comme le salbutamol ou le formotérol, utilisés pour traiter l'asthme.
- l'alcool.

### Comment utiliser INVOKAMET XR?

- Prenez INVOKAMET XR exactement comme indiqué par votre professionnel de la santé. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.
- Avalez les comprimés entiers. Ne pas diviser, briser, écraser ou mâcher les comprimés.
- Votre professionnel de la santé pourrait prescrire INVOKAMET XR avec un autre médicament pour aider à contrôler la glycémie.

### Dose habituelle chez l'adulte

Votre professionnel de la santé déterminera quelle dose est la mieux appropriée à votre cas.

- **Prenez deux comprimés INVOKAMET XR une fois par jour** avec le repas du matin pour diminuer le risque d'avoir des maux d'estomac.
- Avalez chaque comprimé entier, l'un immédiatement après l'autre.

### Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité d'INVOKAMET XR, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

## Dose oubliée

- Si vous oubliez de prendre une dose d'INVOKAMET XR, 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 XR?

Lorsque vous prenez INVOKAMET XR, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, parlez-en à 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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENT</b>			
<b>Infection vaginale aux levures</b> : odeur vaginale, pertes vaginales blanches ou jaunâtres et/ou démangeaisons		✓	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Balanite (infection aux levures du pénis)</b> : éruption cutanée ou rougeur du pénis ou du prépuce		✓	
<b>Infection urinaire</b> : sensation de brûlure lorsque vous urinez, urine trouble ou sang dans l'urine, forte odeur		✓	
<b>Ulcère cutané (une déchirure ou une plaie sur la peau avec dégradation du tissu)</b> principalement dans la partie inférieure des jambes : la zone pourrait commencer à être rouge, puis devenir enflée et 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.			
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Ischémie périphérique (blocage ou rétrécissement des vaisseaux sanguins) :</b> 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 <b>ulcères cutanés</b> et une <b>amputation de la partie inférieure de la jambe ou d'un orteil.</b>		✓	
<b>Tension artérielle basse :</b> évanouissement, étourdissements ou sensation de tête légère quand on se lève		✓	
<b>Déshydratation (manque d'eau dans le corps) :</b> bouche sèche ou pâteuse, maux de tête, étourdissements ou fait d'uriner moins souvent qu'à l'habitude		✓	
<b>Problèmes de rein :</b> tout changement dans la quantité, la fréquence ou la couleur (pâle ou foncée) de l'urine		✓	
<b>RARE</b>			
<b>Infection rénale aiguë :</b> 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.			✓
<b>Urosepsis (infection grave qui s'étend des voies urinaires à l'ensemble du corps) :</b> fièvre ou température corporelle basse, respiration rapide, frissons, battements rapides du cœur, douleur en urinant, difficulté à uriner, besoin fréquent d'uriner.			✓

<b>Acidocétose diabétique (lorsque le corps produit un taux élevé d'acides sanguins appelés cétones) :</b> 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.			✓
<b>Hypoglycémie sévère (faible taux de sucre dans le sang) :</b> désorientation, perte de connaissance, convulsions			✓
<b>Acidose lactique (accumulation d'acide lactique dans le corps) :</b> sensation de froid ou d'inconfort, nausées sévères avec ou sans vomissements, douleurs à l'estomac, perte de poids inexplicable, respiration rapide			✓
<b>Angio-œdème et réactions allergiques sévères :</b> 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, gêne ou serrement à la poitrine, perte de connaissance			✓
<b>Gangrène de Fournier (fasciite nécrosante du périnée) :</b> 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.			✓
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Problèmes de foie :</b> jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
<b>Pancréatite (inflammation du pancréas) :</b> douleur gastrique intense qui dure et empire en position couchée, nausées, vomissements		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada

- en visitant le site Web de déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### **Conservation**

- Conservez INVOKAMET XR dans le contenant d'origine.
- Conservez à température ambiante (15 à 30 °C).
- Ne prenez pas INVOKAMET XR 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 usées 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 XR :**

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site Web du fabricant ([www.janssen.com/canada](http://www.janssen.com/canada)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-3331 ou au 1-800-387-8781.

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

Dernière révision : 27 février 2023

Marques de commerce utilisées sous licence.