

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**Pr AG-Canagliflozin**

Comprimés de canagliflozine

Comprimés, à 100 mg et à 300 mg de canagliflozine (sous forme de canagliflozine monohydratée), voie orale

Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2)

Angita Pharma Inc.  
1310 rue Nobel  
Boucherville, Québec  
J4B 5H3, Canada

Date d'approbation initiale :  
02 janvier 2026

Date de révision :  
02 janvier 2026

Numéro de contrôle de la présentation : 293039

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

<a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques</a>	11/2024
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme</a>	11/2024
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes</a>	11/2024
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes</a>	11/2024

### TABLE DES MATIÈRES

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

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE 2

### TABLE DES MATIÈRES ..... 2

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ4

<b>1</b>	<b>INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1	Pédiatrie.....	4
1.2	Gériatrie.....	4
<b>2</b>	<b>CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b>	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>6</b>
4.1	Considérations posologiques.....	6
4.2	Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4	Administration.....	7
4.5	Dose oubliée.....	7
<b>5</b>	<b>SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6</b>	<b>FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>8</b>
<b>7</b>	<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1	Populations particulières.....	15
7.1.1	Femmes enceintes.....	15
7.1.2	Femmes qui allaitent.....	15
7.1.3	Enfants et adolescents.....	16
7.1.4	Personnes âgées.....	16

	7.1.5	insuffisance hépatique.....	16
<b>8</b>		<b>EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>16</b>
	8.1	Aperçu des effets indésirables.....	16
	8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	17
	8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	24
	8.4	Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	32
	8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	36
<b>9</b>		<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>36</b>
	9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	36
	9.3	Interactions médicament-comportement.....	36
	9.4	Interactions médicament-médicament.....	36
	9.5	Interactions médicament-aliment .....	39
	9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	39
	9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire .....	39
<b>10</b>		<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>40</b>
	10.1	Mode d'action .....	40
	10.2	Pharmacodynamie .....	40
	10.3	Pharmacocinétique .....	41
<b>11</b>		<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT</b> .....	<b>45</b>
<b>12</b>		<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT</b> .....	<b>45</b>
		<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>46</b>
<b>13</b>		<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b> .....	<b>46</b>
<b>14</b>		<b>ÉTUDES CLINIQUES</b> .....	<b>47</b>
	14.1	Études cliniques par indication .....	47
		Diabète de type 2 .....	47
		Résultats cardiovasculaires .....	67
		Néphropathie diabétique .....	72
	14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	77
<b>15</b>		<b>MICROBIOLOGIE</b> .....	<b>78</b>
<b>16</b>		<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE</b> .....	<b>78</b>
<b>17</b>		<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN</b> .....	<b>80</b>
		<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT</b> .....	<b>81</b>

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

### **1 INDICATIONS**

#### ***En monothérapie***

AG-Canagliflozin (canagliflozine) 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 pour qui la metformine ne convient pas en raison de contre-indications ou d'intolérance.

#### ***Traitement d'association***

AG-Canagliflozin (canagliflozine) est indiqué chez les adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en association avec :

- la metformine
- une sulfonylurée (avec ou sans metformine)
- la pioglitazone et la metformine
- la metformine et la sitagliptine
- l'insuline (avec ou sans metformine)

lorsque les traitements énumérés ci-dessus, jumelés avec un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

#### ***Association d'appoint chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire établie***

AG-Canagliflozin est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire, à l'exercice physique et aux normes de soins pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel et accident vasculaire cérébral non mortel) chez les adultes atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire établie.

#### ***Patients atteints de néphropathie diabétique***

AG-Canagliflozin est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire, à l'exercice physique et aux normes de soins pour réduire le risque d'insuffisance rénale terminale, de doublement du taux de créatinine sérique et de décès d'origine cardiovasculaire chez les adultes atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique avec albuminurie (> 33,9 mg/mmol).

#### **1.1 Pédiatrie**

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

#### **1.2 Gériatrie**

Les patients âgés de 65 ans et plus ont présenté une incidence accrue d'effets indésirables liés à une baisse du volume intravasculaire avec AG-Canagliflozin, y compris l'hypotension, les étourdissements orthostatiques, l'hypotension orthostatique, la syncope et la déshydratation. Ces effets indésirables étaient plus fréquents chez les patients âgés de 75 ans et plus, et chez ceux prenant une dose quotidienne de 300 mg (voir [7.1.4 Personnes âgées](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Personnes âgées](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Personnes](#)

[âgées](#)).

Par rapport au placebo, des réductions plus faibles du taux d'HbA<sub>1c</sub> ont été observées avec AG-Canagliflozin chez les patients âgés de 65 ans et plus, comparativement aux patients plus jeunes (voir [7.1 Populations particulières](#)).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, ou à l'un des composants du produit ou de son contenant. Pour obtenir une liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Chez les patients sous dialyse (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

### Mises en garde et précautions importantes

#### 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 AG-Canagliflozin 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 AG-Canagliflozin. 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, Description de certains 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 AG-Canagliflozin doit être immédiatement **arrêté et une acidocétose diabétique doit immédiatement être recherchée chez ces patients**.
- AG-Canagliflozin ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique ou chez les patients ayant des antécédents d'acidocétose diabétique.
- La néphropathie peut augmenter le risque d'acidocétose diabétique pendant le traitement par AG-Canagliflozin.
- AG-Canagliflozin 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 d'AG-Canagliflozin 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 AG-Canagliflozin, il faut tenir compte des facteurs pouvant accroître le risque d'amputation, tels que des antécédents d'amputation, de maladie vasculaire périphérique, de neuropathie et de pied diabétique.
- Surveiller les patients recevant AG-Canagliflozin pour détecter 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'AG-Canagliflozin si de telles complications surviennent.
- Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- Il faut évaluer la fonction rénale avant l'instauration du traitement par AG-Canagliflozin et périodiquement par la suite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)). Chez les patients présentant une déplétion volémique et n'ayant jamais reçu de canagliflozine auparavant, il convient de normaliser l'état volémique avant l'instauration du traitement par AG-Canagliflozin (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).
- **Administration en concomitance avec de l'insuline ou un sécrétagogue de l'insuline (p. ex. une sulfonylurée) :** Lorsqu'AG-Canagliflozin 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](#)).
- **Interruption temporaire en prévision d'une intervention chirurgicale :** Le traitement par AG-Canagliflozin doit être interrompu au moins 3 jours, dans la mesure du possible, avant une intervention chirurgicale majeure ou des interventions associées à un jeûne prolongé. Surveiller l'acidocétose diabétique durant la période postopératoire. Avant d'envisager la reprise du traitement par AG-Canagliflozin, il faut s'assurer qu'il n'existe plus de facteurs de risque d'acidocétose, que le patient est cliniquement stable et qu'il a recommencé à s'alimenter par voie orale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#)).
- L'utilisation d'AG-Canagliflozin n'est pas recommandée chez les patients qui prennent des diurétiques de l'anse (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Voir le [Tableau 1](#) pour les recommandations posologiques selon le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe).

**Tableau 1 : Posologie recommandée**

Débit de filtration glomérulaire estimé DFGe (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Posologie recommandée
≥ 60	100 mg par voie orale une fois par jour, à prendre avant le premier repas de la journée. La dose peut être portée à 300 mg une fois par jour pour un meilleur contrôle de la glycémie.
30 à < 60	100 mg une fois par jour
Patient sous dialyse	L'emploi est contre-indiqué (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ).

Les données sont insuffisantes pour étayer les recommandations posologiques relatives à l'instauration du traitement chez les patients ayant un DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Chez les patients ayant déjà commencé un traitement et présentant un DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et une albuminurie supérieure à 33,9 mg/mmol, le traitement peut être poursuivi à la dose de 100 mg une fois par jour.

**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 AG-Canagliflozin, il faut surveiller le taux d'HbA<sub>1c</sub> chez les patients sous AG-Canagliflozin à 100 mg une fois par jour, et envisager d'augmenter la dose à 300 mg chez les patients qui tolèrent AG-Canagliflozin à 100 mg une fois par jour, dont le DFGe est supérieur ou égal à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou la ClCr est supérieure ou égale à 60 mL/min et qui nécessitent un contrôle renforcé de la glycémie. Chez les patients dont le DFGe est de 45 à moins de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> qui reçoivent un traitement concomitant par un inducteur de l'enzyme UGT, il faut envisager le recours à d'autres antihyperglycémiantes.

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de canagliflozin n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques; par conséquent Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Chez ces patients, la fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en compte. Chez les patients qui tolèrent le traitement par AG-Canagliflozin à 100 mg et qui ont besoin d'un meilleur contrôle de la glycémie, la dose peut être portée à 300 mg (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

**Insuffisance hépatique :** canagliflozin n'a pas fait l'objet d'études chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée.

#### 4.4 Administration

AG-Canagliflozin doit être administré par voie orale une fois par jour, de préférence avant le premier repas de la journée, étant donné la possibilité de réduction des excursions postprandiales du glucose plasmatique en raison d'un retard de l'absorption intestinale du glucose. Toutefois, AG-Canagliflozin peut être pris avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés entiers.

#### 4.5 Dose oubliée

Il faut informer les patients qui oublient une dose d'AG-Canagliflozin de prendre cette dose dès qu'ils se rendent compte de l'oubli, puis de prendre la prochaine dose à l'heure habituelle. Il ne faut pas prendre deux doses d'AG-Canagliflozin dans une même journée.

## 5 SURDOSAGE

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

Pour traiter une surdose présumée, contacter le centre antipoison de la région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 : Forme pharmaceutique, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneurs / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 100 mg et à 300 mg	cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, lactose anhydre, lauryl sulfate de sodium, stéarate de magnésium, talc et triacétine. Les comprimés à 100 mg contiennent aussi de l'oxyde de fer jaune.

AG-Canagliflozin est présenté sous forme de comprimés pelliculés à libération immédiate pour administration par voie orale.

Chaque comprimé contient respectivement l'équivalent monohydraté d'une dose de 100 mg ou de 300 mg de canagliflozine anhydre. Les comprimés AG-Canagliflozin 100 mg et 300 mg sont présentés en bouteilles HDPE de 30, 90, 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées dans un carton de 30 (3x10) comprimés.

Comprimés à 100 mg : jaune, en forme de capsule, biconvexes, pelliculés, gravés en creux avec l'inscription « 100 » sur un des côtés et « CA » de l'autre.

Comprimés à 300 mg : blanc à blanc cassé, en forme de capsule, biconvexes, pelliculés, gravés en creux avec l'inscription « 300 » sur un des côtés et « CA » de l'autre.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

### Appareil cardiovasculaire

Amputation d'un membre inférieur

Un risque environ deux fois plus élevé d'amputation d'un membre inférieur associé à l'emploi

des comprimés 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 comprimés de 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 comprimés de 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 12](#) et au [Tableau 13](#), 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 comprimés de 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 comprimés de canagliflozine ayant subi des amputations au cours des deux essais). Certains patients ont subi plus d'une amputation, touchant les deux membres inférieurs dans certains cas. Les infections d'un membre inférieur, la gangrène et le pied diabétique ont été les complications médicales ayant le plus fréquemment précipité le recours à une amputation. Le risque d'amputation a été le plus élevé chez les patients qui avaient déjà des antécédents d'amputation, de maladie vasculaire périphérique et de neuropathie.

Avant d'instaurer le traitement par AG-Canagliflozin, il faut tenir compte des facteurs pouvant prédisposer au recours à une amputation, tels que des antécédents d'amputation, de maladie vasculaire périphérique, de neuropathie et de pied diabétique. Il convient de conseiller les patients quant à l'importance des soins préventifs réguliers des pieds et d'une hydratation adéquate. Il faut surveiller les patients recevant AG-Canagliflozin 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'AG-Canagliflozin si de telles complications surviennent.

#### Baisse du volume intravasculaire

En raison de son mécanisme d'action, les comprimés de canagliflozine augmentent l'excrétion urinaire du glucose et induisent 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 atteints d'insuffisance rénale modérée, les patients âgés, 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, 9.3 Interactions médicament-comportement](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)). Avant d'instaurer un traitement par AG-Canagliflozin 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 les comprimés de canagliflozine, une augmentation des effets indésirables liés à une baisse du volume intravasculaire a été observée plus souvent avec la dose de 300 mg et ces effets indésirables sont survenus plus fréquemment durant les trois premiers mois de traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

AG-Canagliflozin n'est pas recommandé chez les patients qui prennent des diurétiques de l'anse (voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)) ou qui présentent une déplétion volémique.

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

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

L'effet des comprimés de 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 élevé d'effets indésirables liés à une baisse du volume intravasculaire, comme les étourdissements orthostatiques, et du risque d'hypoglycémie lorsqu'AG-Canagliflozin est administré en traitement d'appoint à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (voir [4.1 Considérations posologiques](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### 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 des comprimés de 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 comprimés de 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](#)).

AG-Canagliflozin n'est pas indiqué et 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 AG-Canagliflozin.

AG-Canagliflozin ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique ou chez les patients ayant des antécédents d'acidocétose diabétique.

Une acidocétose doit être recherchée chez les patients atteints de diabète de type 2 traités par AG-Canagliflozin qui présentent des signes et des symptômes correspondant à une acidocétose métabolique sévère, et ce, indépendamment des taux de glucose sanguin, car l'acidocétose associée au traitement par AG-Canagliflozin 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, fatigue ou somnolence inhabituelle.

**Si de tels symptômes apparaissent, indépendamment de la glycémie, le traitement par AG-Canagliflozin doit être immédiatement arrêté, une acidocétose diabétique doit être immédiatement recherchée chez les patients et un traitement doit être rapidement instauré.**

Il a été montré que les inhibiteurs du SGLT2 augmentaient le taux sanguin de cétones chez les sujets participant aux essais cliniques. Les conditions qui peuvent précipiter l'acidocétose diabétique pendant la prise des comprimés de canagliflozine comprennent : les patients ayant un régime très faible en glucides (car l'association pourrait accroître la production de cétones par l'organisme); les patients avec des conditions qui entraînent une prise alimentaire réduite ou une déshydratation sévère; les patients avec des besoins accrus en insuline en raison d'une maladie aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'un abus d'alcool; les patients avec une réserve fonctionnelle faible en cellules bêta (p. ex. patients atteints de diabète de type 2 présentant un taux faible de peptides C ou d'un diabète auto-immun latent de l'adulte); des troubles pancréatiques indiquant une carence en insuline (p. ex. diabète de type 1, des antécédents de pancréatite ou de chirurgie pancréatique); une réduction de la dose d'insuline (y compris une défaillance de la pompe à insuline); et les patients avec des antécédents d'acidocétose. Les patients présentant une néphropathie peuvent être plus vulnérables à l'acidocétose diabétique pendant le traitement par un inhibiteur du SGLT2. Les patients présentant ces facteurs de risque 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](#)).

#### ***Acidocétose diabétique prolongée***

L'acidocétose diabétique peut se prolonger chez certains patients. Dans la plupart des rapports des événements indésirables signalés après la commercialisation, l'acidocétose a duré 3 jours ou plus malgré l'arrêt du traitement par comprimés de canagliflozine et l'administration d'un traitement standard de l'acidocétose diabétique. D'après la demi-vie des comprimés de canagliflozine, la glycosurie peut persister plus longtemps que prévu et l'acidocétose diabétique peut se prolonger chez certains patients. Le mécanisme qui explique le prolongement de l'acidocétose diabétique et de la glycosurie est inconnu. D'autres facteurs indépendants des comprimés de canagliflozine peuvent jouer un rôle dans la prolongation des périodes d'acidocétose diabétique. Dans les rapports des événements indésirables signalés après la commercialisation, un prolongement de l'acidocétose diabétique de 3 à 10 jours après l'arrêt des comprimés de canagliflozine a été rapporté dans la plupart des cas; cependant, dans quelques cas, un prolongement plus long a été rapporté (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

#### ***Acidocétose diabétique post-opératoire***

Il faut interrompre temporairement le traitement par comprimés de canagliflozine 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. Le traitement par AG-Canagliflozin doit être interrompu pendant au moins 3 jours, dans la mesure du possible, avant une intervention chirurgicale majeure ou toute autre intervention associée à un jeûne prolongé, lorsque, d'après la demi-vie du médicament, la majeure partie des comprimés de canagliflozine devrait être éliminée. Il est recommandé d'exercer une surveillance de l'acidocétose diabétique durant la période post-opératoire (voir [4.1. Considérations](#)).

[posologiques](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations péri-opératoires](#)).

Il faut interrompre temporairement le traitement par AG-Canagliflozin, si possible, dans les situations cliniques qui pourraient prédisposer à une acidocétose, comme chez les patients qui sont hospitalisés pour des infections graves ou des maladies aiguës graves.

Il est recommandé de surveiller l'apparition de signes et symptômes précoces d'une acidocétose diabétique même si le traitement par AG-Canagliflozin a été interrompu ou abandonné. Avant d'envisager la reprise du traitement par AG-Canagliflozin, il faut s'assurer qu'il n'existe plus de facteurs de risques d'acidocétose.

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 AG-Canagliflozin et obtenir immédiatement des soins médicaux.

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

Lorsque des comprimés de canagliflozine ont été utilisés 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 de canagliflozin sont observées au cours d'un traitement par canagliflozin (voir [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)). Les taux de C-LDL doivent être surveillés.

## **Appareil génito-urinaire**

Mycoses génitales

Les comprimés de canagliflozine augmentent 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 comprimés de canagliflozine augmente le risque d'infections urinaires (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des cas d'infections urinaires graves, dont urosepsis et pyélonéphrite, ont été signalés après la commercialisation du produit. Ces cas ont nécessité l'hospitalisation des patients traités par comprimés de canagliflozine.

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 SGLT2 dont des comprimés de canagliflozine. 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 comprimés de canagliflozine 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 AG-Canagliflozin et instaurer rapidement un traitement de la fasciite (comprenant une antibiothérapie à large spectre et un débridement chirurgical le cas échéant).

### **Système sanguin et lymphatique**

Taux élevé d'hémoglobine et hématicrite élevé

Le taux moyen d'hémoglobine et l'hématocrite moyen ont augmenté chez les patients sous comprimés de canagliflozine, tout comme le nombre de patients avec des taux d'hémoglobine et un hématocrite anormalement élevés (voir [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)). AG-Canagliflozin doit être utilisé avec prudence chez les patients dont l'hématocrite est élevé.

### **Système immunitaire**

Des réactions graves d'hypersensibilité, y compris angio-œdème et anaphylaxie, ont été signalées après commercialisation des comprimés de canagliflozine chez les patients traités par ce médicament. Si une réaction d'hypersensibilité est soupçonnée, il faut discontinuer AG-Canagliflozin, 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 AG-Canagliflozin doit être surveillée par des mesures périodiques de la glycémie et des taux d'HbA<sub>1C</sub>. En raison du mécanisme d'action des comprimés de canagliflozine, 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 AG-Canagliflozin puis régulièrement par la suite. Une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est recommandée chez les patients dont le DFGe est inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Une surveillance de la fonction rénale est recommandée avant l'instauration d'un traitement concomitant par tout médicament pouvant avoir une incidence sur la fonction rénale, ainsi que pendant ce traitement.

Baisse du volume intravasculaire

AG-Canagliflozin n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une déplétion volémique. Avant d'entreprendre un traitement par AG-Canagliflozin, 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, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou 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 AG-Canagliflozin (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, épreuves de laboratoire dont des tests de la fonction rénale) et le taux sérique d'électrolytes pendant un traitement par AG-Canagliflozin. Un arrêt temporaire du traitement par AG-Canagliflozin 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 AG-Canagliflozin 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 d'AG-Canagliflozin 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 AG-Canagliflozin et de la digoxine doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée.

#### Appareil locomoteur

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

#### Considérations péri-opératoires

Il faut interrompre temporairement le traitement par AG-Canagliflozin chez les patients atteints de diabète de type 2 qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales majeures ou qui vont faire l'objet d'interventions chirurgicales programmées. Avant d'envisager la reprise du traitement par AG-Canagliflozin, il faut s'assurer qu'il n'existe plus de facteurs de risque d'acidocétose, que le patient est cliniquement stable et qu'il a recommencé à s'alimenter par voie orale. Chez ces patients, il est également recommandé de surveiller la survenue d'une acidocétose diabétique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)).

#### Fonction rénale

La canagliflozin 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 comprimés de 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 chez des patients recevant des inhibiteurs du SGLT2, y compris des comprimés de canagliflozine. Avant d'instaurer un traitement par AG-Canagliflozin, 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]). Un arrêt temporaire du traitement par AG-Canagliflozin 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 AG-Canagliflozin dans les plus brefs délais et instaurer un traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Il faut évaluer la fonction rénale avant d'entreprendre un traitement par AG-Canagliflozin puis régulièrement par la suite. Chez les patients qui présentent un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, une surveillance plus étroite des biomarqueurs glycémiques et rénaux et des signes et symptômes de dysfonctionnement rénal est recommandée, particulièrement chez les patients dont le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

L'effet hypoglycémiant des comprimés de canagliflozine diminue avec le déclin de la fonction rénale et n'a pas été démontré chez les patients dont le DFGe est inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Chez les patients atteints de diabète de type 2 qui ont déjà commencé un traitement pour une néphropathie diabétique, l'administration des comprimés de canagliflozine à 100 mg peut être poursuivie chez les patients dont le DFGe est inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. L'administration des comprimés de canagliflozine à 100 mg doit être arrêtée dès lors que le patient a recours à la dialyse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

## **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes**

Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)

- **Fertilité**

Aucune étude sur la fertilité n'a été effectuée chez l'humain. D'après les études menées sur des animaux, aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été mis en évidence à des doses jusqu'à 19 fois plus élevées que la dose clinique de 300 mg (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

- **Risque tératogène**

AG-Canagliflozin ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)). Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation des comprimés de canagliflozine chez des femmes enceintes; par conséquent, l'innocuité des comprimés de canagliflozine sur le développement fœtal chez l'humain n'a donc pas été établie. D'après les résultats d'études animales, la canagliflozine perturberait le développement et la maturation des reins. Dans les études animales, des effets indésirables rénaux ont été observés chez de jeunes rats lorsque la canagliflozine était administrée pendant une période du développement rénal correspondant à la fin du deuxième trimestre et au cours du troisième trimestre de grossesse chez la femme (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité chez les jeunes animaux](#)).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

AG-Canagliflozin ne doit pas être administré aux femmes enceintes. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. D'après les résultats d'études menées sur les rats, la canagliflozine perturberait le développement et la maturation des reins. Dans une étude menée auprès de jeunes rats, une augmentation du poids des reins et une dilatation du bassin et des tubules rénaux qui ne s'étaient pas complètement résorbés durant la période de

rétablissement de 1 mois étaient évidentes lors d'une exposition clinique égale ou supérieure à 0,5 fois la dose de 300 mg (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité chez les jeunes animaux](#)).

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

AG-Canagliflozin ne doit pas être administré pendant l'allaitement en raison du risque d'effets indésirables graves pouvant survenir chez le nourrisson. On ignore si les comprimés de canagliflozine sont excrétés 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 aux comprimés de canagliflozine ont montré un risque de lésions rénales (dilatation pyélique et tubulaire) durant la maturation.

### 7.1.3 Enfants et adolescents

L'innocuité et l'efficacité des comprimés de canagliflozine n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

### 7.1.4 Personnes âgées

Dans le cadre de neuf études cliniques portant sur des comprimés de canagliflozine, 2 034 patients âgés de 65 ans et plus, et 345 patients âgés de 75 ans et plus ont été exposés aux comprimés de canagliflozine (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Comparativement aux patients plus jeunes, les patients âgés de 65 ans et plus sous comprimés de 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, Description de certains effets indésirables](#)). Par rapport au placebo, des réductions plus faibles du taux d'hémoglobine glycosylée (HbA<sub>1c</sub>) ont été observées avec des comprimés de canagliflozine chez les patients âgés (65 ans et plus; -0,61 % avec des comprimés de canagliflozine à 100 mg et -0,74 % avec des comprimés de canagliflozine à 300 mg par rapport au placebo), comparativement à la réduction observée chez les patients plus jeunes (-0,72 % avec des comprimés de canagliflozine à 100 mg et -0,87 % avec des comprimés de canagliflozine à 300 mg par rapport au placebo).

### 7.1.5 Insuffisance hépatique

La canagliflozin n'a pas été étudié chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave; son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une atteinte hépatique légère ou modérée.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité des comprimés de canagliflozine a été évaluée dans le cadre de quinze études cliniques contrôlées de phase III et IV menées à double insu auprès de 22 645 patients atteints de diabète de type 2. Au cours de ces études, 13 278 et 7 170 patients ont reçu respectivement des comprimés de canagliflozin à 100 mg et à 300 mg. Parmi ces 22 645 patients atteints de diabète de type 2, un nombre total de 10 134 patients ont été traités dans le cadre de deux

études sur les effets cardiovasculaires avec une durée moyenne d'exposition de 149 semaines (223 semaines pour l'étude CANVAS et 94 semaines pour l'étude CANVAS-R); 8 114 autres patients ont été traités dans le cadre de 12 études cliniques contrôlées de phase III et IV menées à double insu et avec une durée moyenne d'exposition de 49 semaines. Dans une étude des effets sur la fonction rénale, un nombre total de 4 397 patients atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique ont été exposés au médicament pendant une durée moyenne de 115 semaines.

L'évaluation principale de l'innocuité et de la tolérabilité a été réalisée dans le cadre d'une analyse des données regroupées (n = 2 313) de quatre études cliniques contrôlées par placebo de 26 semaines (dans le cadre d'une monothérapie, ou en association avec de la metformine ou avec de la metformine plus une sulfonurée 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 comprimés de 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 des comprimés de canagliflozine par jour (2 cas d'urticaire, 2 cas d'infection urinaire et 1 cas de nausées), chez 2 patients sous 300 mg des comprimés 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 des comprimés de canagliflozine (infection urinaire et urticaire).

## 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](#) à [Tableau 10](#) indiquent les effets indésirables signalés en cours de traitement chez au moins 2 % des patients traités par AG-Canagliflozin.

### En monothérapie (étude DIA3005)

**Tableau 3 : Effets indésirables (peu importe la cause) signalés chez au moins 2 % des patients traités par comprimés de canagliflozine et plus fréquemment que dans le groupe placebo au cours d'un essai clinique à double insu de 26 semaines (étude DIA3005) comparant des comprimés de canagliflozine à un placebo**

Classe de systèmes-organes Terme préconisé	Placebo n = 192 n (%)	Comprimés de canagliflozine à 100 mg n = 195 n (%)	Comprimés de canagliflozine à 300 mg n = 197 n (%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
Constipation	2 (1,0)	4 (2,1)	6 (3,0)
Nausées	3 (1,6)	5 (2,6)	4 (2,0)

<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
Soif	1 (0,5)	3 (1,5)	6 (3,0)
<b>Infections et infestations</b>			
Bronchite	2 (1,0)	6 (3,1)	2 (1,0)
Gastroentérite	3 (1,6)	2 (1,0)	4 (2,0)
Grippe	6 (3,1)	9 (4,6)	8 (4,1)
Rhinopharyngite	10 (5,2)	10 (5,1)	16 (8,1)
Pharyngite	1 (0,5)	6 (3,1)	4 (2,0)
Infection urinaire	8 (4,2)	14 (7,2)	9 (4,6)
Mycose vulvovaginale	2 (1,0)	4 (2,1)	2 (1,0)
<b>Investigations</b>			
Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	1 (0,5)	0	4 (2,0)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>			
Dorsalgie	6 (3,1)	5 (2,6)	12 (6,1)
Douleur musculosquelettique	3 (1,6)	4 (2,1)	1 (0,5)
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Céphalée	7 (3,6)	14 (7,2)	12 (6,1)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>			
Pollakiurie	1 (0,5)	5 (2,6)	6 (3,0)
Polyurie	0	0	6 (3,0)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>			
Prurit vulvovaginal	0	1 (0,5)	4 (2,0)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			
Toux	2 (1,0)	3 (1,5)	4 (2,0)

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

**Tableau 4 : Effets indésirables (peu importe la cause) signalés chez au moins 2 % des patients traités par comprimés de canagliflozine et plus fréquemment que dans les groupes placebo\* au cours d'essais cliniques à double insu portant sur des comprimés de 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 (%)	Comprimés de canagliflozine à 100 mg + metformine n = 368 n (%)	Comprimés de canagliflozine à 300 mg + metformine n = 367 n (%)	Sitagliptine à 100 mg + metformine n = 366 n (%)	Comprimés de canagliflozine à 100 mg + metformine n = 483 n (%)	Comprimés de 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 musculo-squelettique	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)
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 sulfonilurée (sous-étude sur les sulfonilurées de l'étude DIA3008)

**Tableau 5 : Effets indésirables (peu importe la cause) signalés chez au moins 2 % des patients traités par comprimés de canagliflozine et plus fréquemment que dans le groupe placebo au cours d'un essai clinique à double insu portant sur des comprimés de canagliflozine comme traitement d'appoint en association avec une sulfonilurée et comparé à un placebo pendant 18 semaines (sous-étude sur les sulfonilurées de l'étude DIA3008)**

Classe de systèmes-organes Terme préconisé	Placebo + sulfonilurée n = 69 n (%)	Comprimés de canagliflozine à 100 mg + sulfonilurée n = 74 n (%)	Comprimés de canagliflozine à 300 mg + sulfonilurée n = 72 n (%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
Diarrhée	1 (1,4)	0	2 (2,8)

<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
Douleur thoracique	0	2 (2,7)	1 (1,4)
Soif	0	1 (1,4)	2 (2,8)
<b>Infections et infestations</b>			
Zona	0	0	2 (2,8)
Candidose vulvovaginale	0	2 (2,7)	0
<b>Investigations</b>			
Augmentation de la créatinine sanguine	1 (1,4)	2 (2,7)	1 (1,4)
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Étourdissements	0	2 (2,7)	0
Céphalée	1 (1,4)	2 (2,7)	1 (1,4)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>			
Pollakiurie	1 (1,4)	1 (1,4)	3 (4,2)
Insuffisance rénale	0	1 (1,4)	2 (2,8)
<b>Affections vasculaires</b>			
Artériopathie périphérique oblitérante	0	0	2 (2,8)

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

**Tableau 6 : Effets indésirables (peu importe la cause) signalés chez au moins 2 % des patients traités par comprimés de canagliflozine et plus fréquemment que dans les groupes placebo\* au cours d'essais cliniques à double insu portant sur des comprimés de 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 (%)	Comprimés de canagliflozine à 100 mg + metformine + sulfonylurée n = 157 n (%)	Comprimés de canagliflozine à 300 mg + metformine + sulfonylurée n = 156 n (%)	Comprimés de 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)
<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 7 : Effets indésirables (peu importe la cause) signalés chez au moins 2 % des patients traités par comprimés de canagliflozine et plus fréquemment que dans le groupe placebo au cours d'un essai clinique à double insu de 26 semaines portant sur des comprimés de 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 (%)	Comprimés de canagliflozine à 100 mg + metformine + pioglitazone n = 113 n (%)	Comprimés de 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)
<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 la metformine et de la sitagliptine (étude DIA4004)

**Tableau 8 :** Effets indésirables (peu importe la cause) signalés chez au moins 2 % des patients traités par comprimés de canagliflozine et plus fréquemment que dans le groupe placebo au cours d'un essai clinique à double insu de 26 semaines portant sur des comprimés de canagliflozine comme traitement d'appoint en association avec de la metformine et de la sitagliptine, et comparé à un placebo (étude DIA4004)

Classe de systèmes-organes Terme préconisé	Placebo + metformine + sitagliptine n = 108 n (%)	Comprimés de canagliflozine <sup>1</sup> + metformine + sitagliptine n = 108 <sup>2</sup> n (%)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Dorsalgie	1 (0,9)	3 (2,8)
Extrémités douloureuses	1 (0,9)	3 (2,8)
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Dépression	0	3 (2,8)

<sup>1</sup> Augmentation de 100 mg à 300 mg à la semaine 6

<sup>2</sup> 10 sujets n'ont pas eu d'augmentation à 300 mg des comprimés de canagliflozine, 3 d'entre eux ont participé jusqu'à la fin de la semaine 26 de l'étude.

### Traitement d'association avec de l'insuline, avec ou sans metformine (sous-étude sur l'insuline de l'étude DIA3008)

**Tableau 9 :** Effets indésirables (peu importe la cause) signalés chez au moins 2 % des patients traités par comprimés de canagliflozine et plus fréquemment que dans le groupe placebo au cours d'un essai clinique à double insu de 18 semaines portant sur des comprimés de canagliflozine comme traitement d'appoint en association avec de l'insuline et comparé à un placebo (sous-étude sur l'insuline de l'étude DIA3008)

<b>Classe de systèmes-organes</b> Terme préconisé	<b>Placebo + insuline n = 187 n (%)</b>	<b>Comprimés de canagliflozine à 100 mg + insuline n = 183 n (%)</b>	<b>Comprimés de canagliflozine à 300 mg + insuline n = 184 n (%)</b>
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>			
Vertige	2 (1,1)	2 (1,1)	5 (2,7)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
Douleur abdominale haute	4 (2,1)	4 (2,2)	1 (0,5)
Constipation	3 (1,6)	4 (2,2)	2 (1,1)
Bouche sèche	1 (0,5)	4 (2,2)	1 (0,5)
Nausées	2 (1,1)	5 (2,7)	3 (1,6)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
Asthénie	1 (0,5)	0	4 (2,2)
Fatigue	1 (0,5)	8 (4,4)	3 (1,6)
<b>Infections et infestations</b>			
Bronchite	4 (2,1)	2 (1,1)	5 (2,7)
Grippe	1 (0,5)	4 (2,2)	2 (1,1)
Infection des voies respiratoires supérieures	6 (3,2)	8 (4,4)	5 (2,7)
Infection urinaire	3 (1,6)	3 (1,6)	4 (2,2)
<b>Investigations</b>			
Augmentation de la créatinine sanguine	3 (1,6)	7 (3,8)	3 (1,6)
Augmentation de l'urée sanguine	1 (0,5)	4 (2,2)	3 (1,6)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
Hypoglycémie	12 (6,4)	15 (8,2)	20 (10,9)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>			
Dorsalgie	4 (2,1)	5 (2,7)	6 (3,3)
Ostéoarthrose	3 (1,6)	4 (2,2)	0
Extrémités douloureuses	1 (0,5)	0	5 (2,7)
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Étourdissements	2 (1,1)	0	4 (2,2)
Céphalée	4 (2,1)	6 (3,3)	4 (2,2)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>			
Pollakiurie	0	7 (3,8)	7 (3,8)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>			
Balanite	0	3 (1,6)	4 (2,2)
Prurit vulvovaginal	0	5 (2,7)	0
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
Éruption cutanée	2 (1,1)	5 (2,7)	2 (1,1)
<b>Affections vasculaires</b>			
Hypotension	0	5 (2,7)	8 (4,3)

**Tableau 10 : Effets indésirables (peu importe la cause) signalés chez au moins 2 % des patients traités par comprimés de canagliflozine et plus fréquemment que dans le groupe sous placebo au cours d'un essai clinique à double insu de 18 semaines portant sur des comprimés de canagliflozine comme traitement d'appoint en association avec de l'insuline et comparé à un placebo (sous-étude sur l'insuline de l'étude DIA3008)**

<b>Classe de systèmes-organes</b> Terme préconisé	<b>Placebo + insuline + metformine</b> n = 244 n (%)	<b>Comprimés de canagliflozine à 100 mg + insuline + metformine</b> n = 241 n (%)	<b>Comprimés de canagliflozine à 300 mg + insuline + metformine</b> 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)
<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

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

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : déshydratation²

**Troubles du système nerveux** : étourdissements orthostatiques², syncope²

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

**Affections vasculaires** : hypotension², hypotension orthostatique²

#### Description de certains effets indésirables

**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 des comprimés de 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 comprimés de canagliflozine et placebo combinés, respectivement. Des cas mortels d'acidocétose diabétique ont été signalés chez des patients sous les comprimés de canagliflozine. Le risque d'acidocétose diabétique pendant le traitement par comprimés de canagliflozine a été plus élevé chez les patients ayant un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m² que chez les patients avec une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère. AG-Canagliflozin n'est pas indiqué et 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](#)).

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

**Baisse du volume intravasculaire** : Dans le cadre de l'analyse des données regroupées des quatre études de 26 semaines contrôlées par placebo, l'incidence 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 les comprimés de

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

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

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

canagliflozine à 100 mg, de 1,3 % pour les comprimés de canagliflozine à 300 mg et de 1,1 % pour le placebo. L'incidence de ces effets indésirables observés avec le traitement par comprimés de 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 comprimés de canagliflozine à 100 mg, de 2,87 événements par 100 années-patients d'exposition chez les patients sous comprimés de canagliflozine à 300 mg et de 1,85 événement par 100 années-patients d'exposition dans le groupe placebo.

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

Afin d'évaluer les facteurs de risque de ces effets indésirables, une analyse de données regroupées de plus grande envergure (N = 12 441) a été réalisée à partir de treize études contrôlées de phase III et IV comptant des patients traités par les deux doses des comprimés 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 des comprimés de canagliflozine et de 5,67 événements par 100 années-patients d'exposition avec une dose de 300 mg des comprimés 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 des comprimés de canagliflozine et de 5,35 événements par 100 années-patients d'exposition avec une dose de 300 mg des comprimés 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 des comprimés de canagliflozine et de 6,08 événements par 100 années-patients d'exposition avec une dose de 300 mg des comprimés 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](#)).

**Hypoglycémie** : Au cours d'essais cliniques individuels (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)), des épisodes d'hypoglycémie ont été observés plus souvent lorsque des comprimés de canagliflozine étaient administrés en association avec de l'insuline ou une sulfonylurée (voir [Tableau 11, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)).

**Tableau 11 : Incidence de l'hypoglycémie<sup>1</sup> au cours d'études cliniques contrôlées**

<b>Monothérapie (26 semaines)</b>	<b>Placebo (n = 192)</b>	<b>Comprimés de canagliflozine à 100 mg (n = 195)</b>	<b>Comprimés de 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>Comprimés de canagliflozine à 100 mg + metformine (n = 368)</b>	<b>Comprimés de 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>Comprimés de canagliflozine à 100 mg + metformine (n = 483)</b>	<b>Comprimés de 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 une sulfonylurée (18 semaines)</b>	<b>Placebo + sulfonylurée (n = 69)</b>	<b>Comprimés de canagliflozine à 100 mg + sulfonylurée (n = 74)</b>	<b>Comprimés de canagliflozine à 300 mg + sulfonylurée (n = 72)</b>
Au total [N (%)]	4 (5,8)	3 (4,1)	9 (12,5)
<b>En association avec de la metformine et une sulfonylurée (26 semaines)</b>	<b>Placebo + metformine + sulfonylurée (n = 156)</b>	<b>Comprimés de canagliflozine à 100 mg + metformine + sulfonylurée (n = 157)</b>	<b>Comprimés de canagliflozine à 300 mg + metformine + sulfonylurée (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 sulfonylurée (52 semaines)</b>	<b>Sitagliptine + metformine + sulfonylurée (n = 378)</b>		<b>Comprimés de canagliflozine à 300 mg + metformine + sulfonylurée (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>Comprimés de canagliflozine à 100 mg + metformine + pioglitazone (n = 113)</b>	<b>Comprimés de 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 la metformine et de la sitagliptine (26 semaines)</b>	<b>Placebo + metformine + sitagliptine (n = 108)</b>	<b>Comprimés de canagliflozine<sup>3</sup> + metformine + sitagliptine (n = 108)<sup>4</sup></b>	
Au total [N (%)]	2 (1,9)	4 (3,7)	
Grave [n (%)] <sup>2</sup>	0	0	
<b>En association avec de l'insuline (18 semaines)</b>	<b>Placebo (n = 565)</b>	<b>Comprimés de canagliflozine à 100 mg (n = 566)</b>	<b>Comprimés de canagliflozine à 300 mg (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)

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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).

<sup>3</sup> Augmentation de 100 mg à 300 mg à la semaine 6

<sup>4</sup> 10 sujets n'ont pas eu d'augmentation à 300 mg des comprimés de canagliflozine, 3 d'entre eux ont participé jusqu'à la fin de la semaine 26 de l'étude.

**Gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale) :** La gangrène de Fournier a été identifiée comme 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 les comprimés de canagliflozine (y compris dans les programmes CANVAS et CREDENCE); l'incidence était inférieure à 0,1 % dans les groupes comprimés de canagliflozine et les groupes témoins. Les quatre cas de gangrène de Fournier (2 sujets traités par les comprimés de canagliflozine et 2 sujets du groupe témoin) rapportés durant le programme de développement clinique de phase III et de phase IV étaient graves.

**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 comprimés de 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 les comprimés de canagliflozine. Parmi les patientes traitées par comprimés de canagliflozine, 2,3 % ont présenté plus d'une infection. Dans l'ensemble, 0,7 % des patientes ont abandonné le traitement par comprimés de 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 comprimés de canagliflozine à 100 mg et à 300 mg, comparativement à 0,6 % des hommes sous placebo. Parmi les patients traités par comprimés de canagliflozine, 0,9 % ont présenté plus d'une infection. Dans l'ensemble, 0,5 % des patients ont abandonné le traitement par comprimés de canagliflozine en raison d'une balanite candidosique ou d'une balanoposthite. Chez les hommes non circoncis ayant fait l'objet d'une analyse des données regroupées de dix études contrôlées, le taux d'incidence de phimosis était de 0,56 événement par 100 années-patients d'exposition chez les patients traités par les comprimés de 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 les comprimés de 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 comprimés de canagliflozine et placebo combinés, respectivement.

**Infections urinaires :** Des cas d'infection urinaire ont été plus fréquemment signalés chez les patients traités par comprimés de 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 occurrence supérieure d'effets indésirables graves (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil génito-urinaire](#)). Les sujets ont répondu aux traitements standards tout en poursuivant leur traitement par les comprimés de canagliflozine. Le traitement par les comprimés de 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, le taux d'incidence 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, aux comprimés de canagliflozine à 100 mg et aux comprimés de canagliflozine à 300 mg.

**Fractures osseuses :** Dans une étude cardiovasculaire (CANVAS) menée chez 4 327 patients atteints d'une maladie cardiovasculaire établie ou présentant au moins deux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, les taux d'incidence de toutes les fractures osseuses déclarées étaient respectivement de 1,59, de 1,79 et de 1,09 événement par 100 années-patients de suivi

avec les traitements par comprimés de canagliflozin à 100 mg, comprimés de canagliflozin à 300 mg et le placebo. Le déséquilibre relatif aux fractures est apparu initialement 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 les comprimés de canagliflozin et le placebo.

Dans une étude à long terme des effets sur la fonction rénale (CREDENCE) menée chez 4 397 patients atteints de diabète de type 2 et d'une néphropathie diabétique, les taux d'incidence de toutes les fractures osseuses déclarées étaient respectivement de 1,18 et de 1,21 événement par 100 années-patients de suivi avec les comprimés de canagliflozin à 100 mg et le placebo. Dans d'autres études sur le diabète de type 2 ayant évalué des comprimés de canagliflozin et portant sur une population diabétique générale de 7 729 patients, 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 les comprimés de canagliflozin 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 comprimés de canagliflozin à 100 mg et comprimés de canagliflozin 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 comprimés de canagliflozin et de 0,4 % dans l'extrémité distale de l'avant-bras dans le groupe comprimés de canagliflozin à 300 mg. Le changement de la DMO ajusté au placebo dans l'extrémité distale de l'avant-bras dans le groupe comprimés de canagliflozin 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 comprimés de 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 les comprimés de canagliflozin 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, les comprimés de canagliflozin à 100 mg et les comprimés de canagliflozin à 300 mg, respectivement. Le déséquilibre des taux d'incidence de ces événements a été généralement observé au cours des 24 premières semaines de traitement et les événements sont survenus chez des patients qui présentaient une maladie athérosclérotique ou un risque élevé d'être atteints de cette maladie, qui étaient atteints de diabète depuis longtemps, qui présentaient des complications du diabète et qui utilisaient des diurétiques. Dans les analyses sous traitement de l'essai CREDENCE étudiant les effets sur la fonction rénale, on a constaté un taux d'incidence plus élevé d'événements indésirables liés au pied diabétique dans le groupe comprimés de canagliflozine par rapport au groupe placebo : 8,47 (43 sujets) et 4,89 (24 sujets)

pour 1 000 années-sujets, respectivement.

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

**Amputations d'un membre inférieur :** Un risque environ deux fois plus élevé d'amputation d'un membre inférieur associé à l'emploi des comprimés de canagliflozin 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 12](#) et [Tableau 13](#), respectivement. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#).

**Tableau 12 : Amputations au cours de l'étude CANVAS**

	Placebo (n = 1 441)	Comprimés de canagliflozin à 100 mg (n = 1 445)	Comprimés de canagliflozin à 300 mg (n = 1 441)	Comprimés de canagliflozin 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-s-patients)	2,8	6,2	5,5	5,9
Hazard ratio (IC à 95 %)		2,24 (1,36; 3,69)	2,01 (1,20; 3,34)	2,12 (1,34; 3,38)

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

**Tableau 13 : Amputations au cours de l'étude CANVAS-R**

	Placebo (n = 2 903)	Comprimés de canagliflozin 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; 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 les comprimés de canagliflozin quant au risque d'amputation d'un membre inférieur comparativement au groupe témoin.

Au cours de l'étude CREDENCE, une étude à long terme des effets sur la fonction rénale menée auprès de 4 397 patients atteints de diabète de type 2 et d'une néphropathie diabétique, le risque d'amputation d'un membre inférieur associé à l'emploi des comprimés de canagliflozin à 100 mg comparativement au placebo était de 12,3 vs 11,2 amputations par 1 000 années-patients, pour une durée médiane de suivi de 136 semaines (voir [Tableau 14](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

**Tableau 14 : Amputations d'un membre inférieur au cours de l'étude CREDENCE (analyse des données des patients ayant participé à l'étude jusqu'à son terme)**

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

*Remarque : Le taux d'incidence est calculé selon le nombre de patients ayant subi au moins une amputation, et non 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.*

**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 des comprimés de canagliflozin 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 les comprimés de canagliflozin à 100 mg, les comprimés de canagliflozin 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 les comprimés de canagliflozin à 100 mg et à 300 mg, respectivement, comparativement au traitement comparateur (-4,15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

**Patients atteints de diabète de type 2 dont le DFGe se situe entre 45 et moins de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> qui sont traités pour contrôler la glycémie ou pour réduire le risque d'ÉCIM :** Dans une analyse des données regroupées portant sur des patients (n = 722) 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 les comprimés de canagliflozin à 100 mg et de 4,37 événements par 100 années-patients d'exposition pour les comprimés de canagliflozin 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 les comprimés de canagliflozin 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 les comprimés de canagliflozin 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, étaient de 5,17, de 6,62 et de 5,82 événements par 100 années-patients d'exposition pour les comprimés de canagliflozin à 100 mg, les comprimés de canagliflozin 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 comprimés de canagliflozin à 100 mg, de 1,91 événement par 100 années-patients d'exposition chez ceux traités par comprimés de canagliflozin 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](#)).

L'incidence 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 comprimés de canagliflozin à 100 mg, de 4,33 événements par 100 années-patients d'exposition chez les patients sous comprimés de canagliflozin 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 les comprimés de canagliflozin 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 comprimés de canagliflozin à 100 mg, de 1,15 événement par 100 années-patients d'exposition chez les patients sous comprimés de canagliflozin à 300 mg et de 0,71 événement par 100 années-patients d'exposition chez les patients sous placebo.

**Patients atteints de diabète de type 2 dont le DFGe se situe entre 30 et moins de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> qui sont traités pour une néphropathie diabétique :** Dans une étude à long terme des effets sur la fonction rénale menée chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'une néphropathie diabétique, le taux d'incidence des événements indésirables sur la fonction rénale était moins élevé dans le groupe recevant des comprimés de canagliflozine à 100 mg que dans le groupe placebo (7,23 et 10,55 par 100 années-patients dans le groupe traité par comprimés de canagliflozin à 100 mg et dans le groupe placebo, respectivement).

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

#### **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 les comprimés de canagliflozin 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 comprimés de canagliflozin à 100 mg, 7,0 % des patients traités par comprimés de canagliflozin à 300 mg et 4,8 % des patients sous placebo.

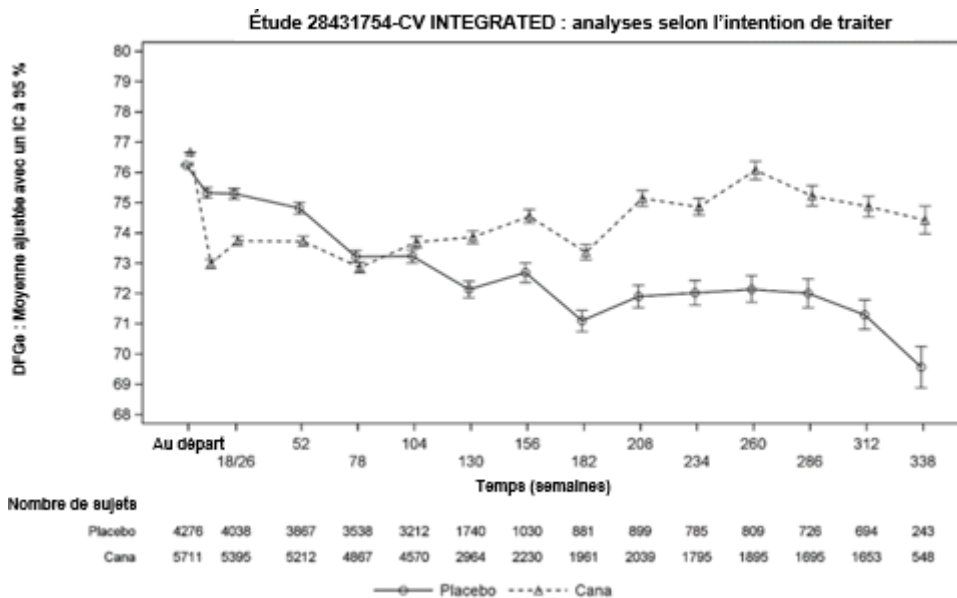
Dans le cadre d'un essai mené chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à moins de 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), des augmentations du taux de potassium sérique de 15 % par rapport au taux initial et allant jusqu'à plus de 5,4 mEq/L ont été observées chez 16,1 %, 12,4 % et 27,0 % des patients recevant le placebo, les comprimés de canagliflozin à 100 mg et les comprimés de canagliflozin 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, les comprimés de canagliflozin à 100 mg et les comprimés de canagliflozin à 300 mg, respectivement.

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

**Hausses du taux de créatinine sérique et du taux d'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 les comprimés de canagliflozin 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 les comprimés de canagliflozin 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.

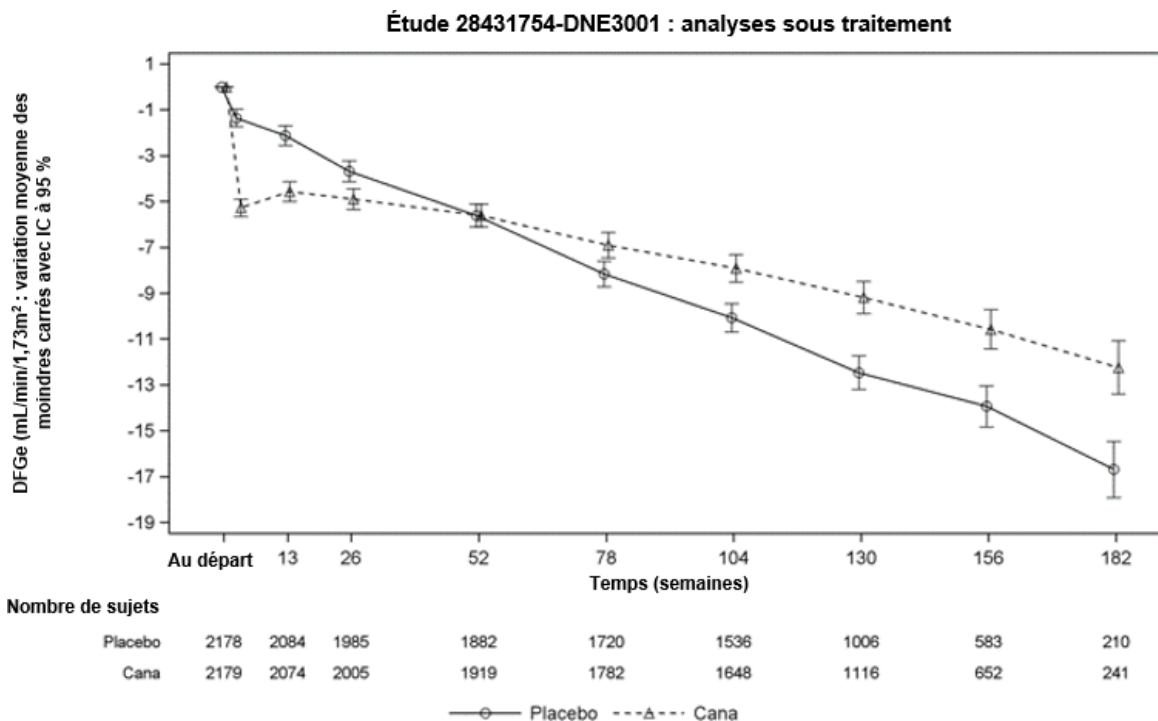
La proportion de patients présentant des baisses plus importantes du DFGe (> 30 %), par rapport aux valeurs initiales, survenues à tout moment pendant le traitement était respectivement de 2,0 % et de 4,1 % dans les groupes comprimés de canagliflozin à 100 mg et à 300 mg, comparativement à 2,1 % dans 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 comprimés de canagliflozin à 100 mg, 1,4 % des sujets sous comprimés de canagliflozin à 300 mg et 0,5 % des sujets sous placebo (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Après l'arrêt du traitement par comprimés de canagliflozin, 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 comprimés de canagliflozin ont présenté une baisse initiale du DFGe moyen qui s'est par la suite stabilisée (voir [Figure 1](#)), alors que les patients qui recevaient le placebo ont quant à eux présenté une réduction progressive du DFGe.



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

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



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

**Variations lipidiques :** Les hausses moyennes par rapport aux valeurs initiales du taux de

cholestérol à lipoprotéines de basse densité (C-LDL) comparativement au placebo étaient de 0,11 mmol/L (4,5 %) avec les comprimés de canagliflozin à 100 mg et de 0,21 mmol/L (8,0 %) avec les comprimés de canagliflozin à 300 mg. Des augmentations du taux de cholestérol total de 0,12 mmol/L (2,5 %) avec les comprimés de canagliflozin à 100 mg et de 0,21 mmol/L (4,3 %) avec les comprimés de canagliflozin 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 les comprimés de canagliflozin à 100 mg et de 0,13 mmol/L (3,6 %) avec les comprimés de canagliflozin 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 les comprimés de canagliflozin à 100 mg et à 0,07 mmol/L (6,3 %) avec les comprimés de canagliflozin 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 des comprimés de canagliflozin.

**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 les comprimés de canagliflozin à 100 mg et de 5,1 g/L (3,8 %) avec les comprimés de canagliflozin à 300 mg comparativement à une baisse de -1,8 g/L (-1,1 %) avec le placebo. Après 26 semaines de traitement, le taux d'hémoglobine était au-dessus de la limite supérieure de la normale chez 0,8 %, 4,0 % et 2,7 % des patients sous placebo, comprimés de canagliflozin à 100 mg et comprimés de canagliflozin 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 comprimés de canagliflozin. 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 les comprimés de canagliflozin à 100 mg et de 5,1 % avec les comprimés de canagliflozin 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 les comprimés de canagliflozin à 100 mg et chez 1,6 % des patients traités par les comprimés de canagliflozin 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 les comprimés de canagliflozin 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 les comprimés de canagliflozin 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 comprimés de canagliflozin dans la base de données intégrées CANVAS sont présentées ci- dessous.

**Tableau 15 : 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>			
Comprimés de canagliflozin	139,3 (0,036)	0,40 (0,304; 0,496)	< 0,001

<b>Potassium [3,5 à 5,0 mmol/L]</b>			
Comprimés de canagliflozin	4,44 (0,006)	0,01 (- 0,005; 0,028)	0,171
<b>Magnésium [0,75 à 0,95 mmol/L]</b>			
Comprimés de canagliflozin	0,77 (0,001)	0,08 (0,074; 0,080)	< 0,001
<b>Bicarbonate [24 à 30 mmol/L]</b>			
Comprimés de canagliflozin	23,33 (0,036)	- 0,41 (- 0,504; - 0,307)	< 0,001
<b>Phosphate [0,80 à 1,50 mmol/L]</b>			
Comprimés de canagliflozin	1,16 (0,002)	0,03 (0,028; 0,040)	< 0,001
<b>Calcium [2,07 à 2,64 mmol/L]</b>			
Comprimés de canagliflozin	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 comprimés de canagliflozin que dans les groupes placebo (2,63 par 100 années-sujets pour les comprimés de canagliflozin 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 les comprimés de canagliflozin 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 comprimés de canagliflozin que dans les groupes placebo (1,25 par 100 années-sujets pour les comprimés de canagliflozin 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 comprimés de canagliflozin que dans les groupes placebo (2,91 par 100 années-sujets pour les comprimés de canagliflozin, 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 comprimés de canagliflozin que dans les groupes placebo (1,36 par 100 années-sujets pour les comprimés de canagliflozin et 1,00 par 100 années-sujets pour le placebo).

## 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

**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** : atteintes 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)

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La canagliflozine n'a pas induit l'expression des enzymes du cytochrome P450 (3A4, 2C9, 2C19, 2B6 et 1A2) dans des hépatocytes humains cultivés. Les comprimés de 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. Les comprimés de canagliflozine inhibe faiblement la glycoprotéine P (P-gp).

Les comprimés de 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 les comprimés de 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 élevé d'effets indésirables liés à une baisse du volume intravasculaire, comme les étourdissements orthostatiques, et du risque d'hypoglycémie lorsque des comprimés de canagliflozine sont administrés en traitement d'appoint à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Description de certains effets indésirables](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)).

### 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 les comprimés de canagliflozine*

Au cours d'études cliniques, les effets d'autres médicaments sur les comprimés de 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 les comprimés de canagliflozine.

**Tableau 16 : Effet des médicaments administrés en concomitance sur l'exposition systémique à les comprimés de canagliflozine**

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance <sup>1</sup>	Dose des comprimés 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 les comprimés de canagliflozine

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 les comprimés de canagliflozin
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 les comprimés de canagliflozin
Metformine	2 000 mg	300 mg une fois par jour pendant 8 jours	1,10 (1,05; 1,15)	1,05 (0,96; 1,16)	Aucun ajustement posologique requis pour les comprimés de canagliflozin
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 les comprimés de canagliflozin
<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 des comprimés de canagliflozin à 300 mg une fois par jour chez les patients qui tolèrent les comprimés de canagliflozin à 100 mg une fois par jour (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 des comprimés de canagliflozin à 300 mg une fois par jour chez les patients qui tolèrent les comprimés de canagliflozin à 100 mg une fois par jour (voir <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a> ).

<sup>1</sup> Dose unique, sauf indication contraire.

<sup>2</sup> ASC<sub>inf</sub> pour les médicaments administrés en dose unique et ASC<sub>24h</sub> pour les médicaments administrés en doses multiples.

<sup>3</sup> s.o. = sans objet

### *Effets des comprimés de canagliflozine sur les autres médicaments*

Les comprimés de 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.

### Interactions pharmacocinétiques

Lithium : L'utilisation concomitante des comprimés AG-Canagliflozin ou d'autres inhibiteurs du SGLT2 et de lithium augmente l'élimination rénale du lithium et donc peut diminuer sa concentration sérique. Par conséquent, il faut surveiller de manière plus fréquente la concentration de lithium en cas d'instauration d'un traitement par AG-Canagliflozin, d'ajustements de la dose ou d'arrêt du traitement. Le patient doit être orienté vers le

professionnel de la santé qui a prescrit le lithium pour une surveillance de la concentration sérique de lithium et une supervision clinique selon les exigences du traitement.

**Tableau 17 : Effet des comprimés de canagliflozine sur l'exposition systémique aux médicaments administrés en concomitance**

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance <sup>1</sup>	Dose des comprimés 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 les comprimés de canagliflozine 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> -hydroxy-glyburide	1,01 (0,96; 1,07)	0,99 (0,91; 1,08)	
			4- <i>trans</i> -hydroxy-glyburide	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
Metformine	2 000 mg	300 mg une fois par jour pendant 8 jours	metformine	1,20 (1,08; 1,34)	1,06 (0,93; 1,20)	Aucun ajustement posologique requis pour la metformine
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)	
		300 mg une fois	R-warfarine	1,01 (0,96; 1,06)	1,03 (0,94; 1,13)	Aucun ajustement posologique

Warfarine	30 mg	par jour pendant 12 jours	S-warfarine	1,06 (1,00; 1,12)	1,01 (0,90; 1,13)	requis pour la warfarine
-----------	-------	---------------------------------	-------------	----------------------	----------------------	-----------------------------

<sup>1</sup> Dose unique, sauf indication contraire.

<sup>2</sup> ASC<sub>inf</sub> pour les médicaments administrés en dose unique et ASC<sub>24h</sub> pour les médicaments administrés en doses multiples.

<sup>3</sup> ASC<sub>0-12h</sub>

L'utilisation d'AG-Canagliflozin n'est pas recommandée chez les patients qui reçoivent des diurétiques de l'anse. AG-Canagliflozin 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 les comprimés de canagliflozin 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 des comprimés de canagliflozin, les patients qui prennent ce médicament auront un test de glycosurie positif.

Les augmentations de l'excrétion urinaire du glucose induites par la prise des comprimés de canagliflozin 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 comprimés de canagliflozine. Pour plus de détail, il est conseillé de contacter le fabricant de ce test.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

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. Les comprimés de canagliflozine est un inhibiteur du SGLT2 actif par voie orale. En inhibant le SGLT2, les comprimés de 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.

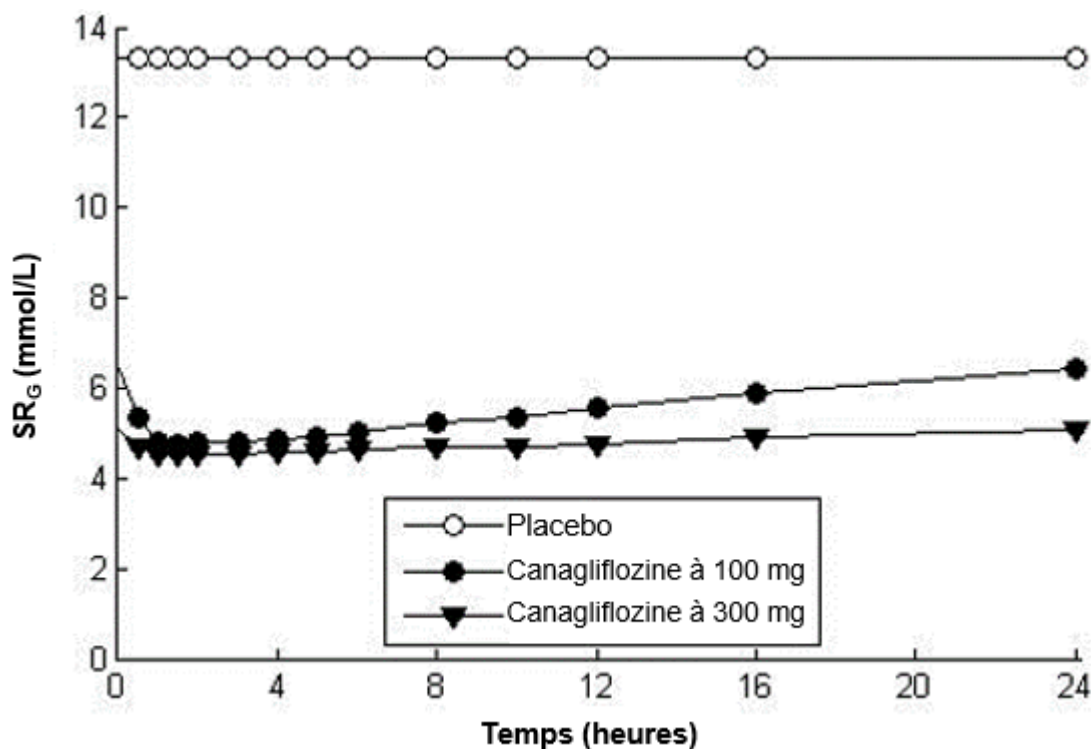
L'action des comprimés de canagliflozine consistant à augmenter l'excrétion urinaire du glucose et à diminuer ainsi directement la glycémie, est indépendante de l'insuline. Au cours d'études

cliniques portant sur la canagliflozin, 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 des comprimés 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 des comprimés 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 des comprimés de canagliflozine dans la lumière intestinale avant l'absorption du médicament (les comprimés de canagliflozine est un faible inhibiteur du SGLT1). Les études n'ont montré aucune malabsorption de glucose associée à les comprimés de canagliflozine.

## 10.2 Pharmacodynamie

À la suite de l'administration par voie orale de doses uniques et multiples des comprimés de canagliflozine à des patients atteints de diabète de type 2, des réductions du  $SR_G$  et des augmentations de l'excrétion urinaire du glucose proportionnelles à la dose ont été observées. Une suppression maximale du  $SR_G$  moyen sur 24 heures a été observée avec la dose de 300 mg par jour, ce qui a fait passer le  $SR_G$  d'environ 13 mmol/L (valeur initiale) à environ 4 à 5 mmol/L chez des patients atteints de diabète de type 2 durant des études de phase I (voir le modèle à la [Figure 3](#)), ce qui laisse entendre que le risque d'hypoglycémie induite par le traitement est faible. Chez les sujets atteints de diabète de type 2 traités par les comprimés de 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. Les comprimés de canagliflozine ont occasionné une augmentation passagère de l'excrétion urinaire de l'acide urique (hausse de 19 % au jour 1 par rapport aux valeurs initiales, puis cette augmentation s'est atténuée pour atteindre 6 % au jour 2 et 1 % au jour 13). Cet effet était accompagné d'une réduction soutenue d'environ 20 % du taux sérique d'acide urique.



**Figure 3 : Profil attendu (modélisé selon les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) du SR<sub>G</sub> sur 24 heures chez des sujets atteints de diabète de type 2 sous comprimés de 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 des comprimés de canagliflozine 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 des comprimés de canagliflozine, de 1 200 mg des comprimés 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 des comprimés 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**

Selon les données d'essais cliniques et de pharmacocinétique de population, les paramètres pharmacocinétiques d'AG-Canagliflozin 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, les comprimés de 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 des comprimés de 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 unquotidien à des doses de 100 à 300 mg des comprimés de canagliflozine. Les comprimés de 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 18 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques des comprimés de canagliflozine à l'état d'équilibre chez des sujets en santé et des patients atteints de diabète de type 2**

	n	C <sub>max</sub> (ET) (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	ASC <sub>24h</sub> (ET) (ng.h/mL)	(Cl/F)	(Vd/F)
<b>Sujets en santé<sup>a</sup></b>						
Doses quotidiennes orales multiples de 100 mg	9	1 118 (143)	13,3 (4,8)	6 056 (959)	16,4 (2,16)	304 (79,7)
Doses quotidiennes orales multiples de 300 mg	9	3 379 (728)	13,5 (3,2)	19 252 (5 348)	16,4 (3,60)	319 (104)
<b>Patients atteints de diabète de type 2<sup>b</sup></b>						
Doses quotidiennes orales multiples de 100 mg	8	1 227 (481)	13,7 (2,1)	8 225 (1 947)	13,0 (4,43)	250 (50,7)
Doses quotidiennes orales multiples de 300 mg	10	4 678 (1 685)	14,9 (4,8)	30 995 (11 146)	11,3 (5,21)	226 (89,4)

<sup>a</sup> De l'étude DIA 1030

<sup>b</sup> De l'étude DIA 1023

## Absorption

La biodisponibilité orale absolue moyenne des comprimés de canagliflozine est d'environ 65 %. La prise concomitante des comprimés de canagliflozine et d'un repas riche en matières grasses n'a entraîné aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques des comprimés de canagliflozine. Par conséquent, les comprimés de canagliflozine peuvent être pris avec ou sans aliments. Étant donné le risque de réduction des excursions glycémiques postprandiales en raison d'un retard de l'absorption intestinale du glucose, il est recommandé de prendre les comprimés de canagliflozine de préférence avant le premier repas de la journée (voir [4.4 Administration](#)).

## Distribution

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre des comprimés de canagliflozine à la suite d'une seule perfusion intraveineuse à des sujets en santé était de 83,5 l, ce qui laisse entendre que la distribution tissulaire est importante. Les comprimés de canagliflozine se lient dans une large mesure aux protéines plasmatiques (99 %), principalement à l'albumine. Le taux de liaison aux protéines est indépendant des concentrations plasmatiques des comprimés de canagliflozine. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques ne varie pas de façon significative chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

## Métabolisme

L'O-glucuronidation est la principale voie métabolique d'élimination des comprimés de canagliflozine. Celle-ci est principalement glucuronidée par l'UDP glucuronosyltransférase 1A9 (UGT1A9) et 2B4 (UGT2B4) en deux métabolites O-glucuronides inactifs. Le métabolisme (oxydatif) des comprimés de canagliflozine médié par le CYP3A4 est minimal (environ 7 %) chez les êtres humains.

## Élimination

À la suite de l'administration d'une dose orale unique des comprimés de canagliflozine marquée au <sup>14</sup>C à des sujets en santé, 41,5 %, de la dose radioactive administrée a été retrouvée dans les selles sous forme de comprimés de canagliflozine, 7,0 % sous forme d'un métabolite hydroxylé et 3,2 % sous forme d'un métabolite O-glucuronide. La circulation entérohépatique des comprimés de 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 comprimés de canagliflozine inchangée. La clairance rénale des doses de 100 mg et de 300 mg allait de 1,30 à 1,55 mL/min.

Les comprimés de canagliflozine sont 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.

## Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants et adolescents** : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par ce dernier, l'innocuité et l'efficacité des comprimés de 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 et adolescents](#)).

Dans une étude pédiatrique multicentrique séquentielle ouverte de phase I portant sur des doses multiples, les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des comprimés de canagliflozine ont été évalués chez des enfants et adolescents âgés de 11 à moins de 18 ans (moyenne : 14,6 ans) atteints de diabète de type 2 et 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 des comprimés de canagliflozine à 100 mg ou à 300 mg une fois par jour pendant 14 jours.

**Tableau 19 : Moyenne (écart-type) des paramètres pharmacocinétiques des comprimés de canagliflozine plasmatique le 14<sup>e</sup> jour**

Paramètre	Comprimés de canagliflozine à 100 mg die (n = 8) Moyenne (écart-type)	Comprimés de 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** : D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, l'âge n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques des comprimés de canagliflozine. Toutefois, les patients de 65 ans et plus présentaient une incidence accrue d'effets indésirables liés à une baisse du volume intravasculaire par des comprimés de canagliflozine (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [7.1.4 Personnes âgées](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).
- **Sexe** : D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, l'exposition normalisée en fonction de la dose des comprimés 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 des comprimés de canagliflozine n'est requis en fonction du sexe.

- **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 des comprimés de 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 aux comprimés de canagliflozine soient significatives sur le plan clinique. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est requis en fonction des polymorphismes génétiques de l'UGT1A9 et de l'UGT2B4. Le fait d'être homozygote (UGT1A9\*3/\*3, prévalence de moins de 0,1 %) a probablement un effet plus marqué, mais aucune étude n'a été faite à ce sujet.
- **Origine ethnique** : L'exposition normalisée en fonction de la dose des comprimés 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 ethnicités. Une analyse pharmacocinétique de population portant sur les comprimés de canagliflozine, menée auprès de 942 sujets blancs et de 674 sujets autres que blancs, n'a révélé aucune incidence significative associée à l'origine ethnique sur la pharmacocinétique des comprimés de canagliflozine. Par conséquent, aucun ajustement posologique des comprimés de canagliflozine n'est requis en fonction de l'origine ethnique.
- **Insuffisance hépatique** : Comparativement aux sujets ayant une fonction hépatique normale et après administration d'une dose unique de 300 mg des comprimés de canagliflozine, les rapports des moyennes géométriques pour la  $C_{max}$  et l'ASC $_{\infty}$  des comprimés de 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. Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère ou modérée. Nous ne disposons pas d'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). Par conséquent, les comprimés de canagliflozine ne sont pas recommandés chez ces patients.
- **Insuffisance rénale** : Une étude ouverte, à dose unique, a évalué les paramètres pharmacocinétiques d'une dose de 200 mg des comprimés 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  $C_{max}$  des comprimés de 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 des comprimés de 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 des comprimés de canagliflozine ne sont pas pertinentes sur le plan clinique, cependant, la réponse pharmacodynamique aux comprimés de canagliflozine décroît avec l'intensité de l'atteinte rénale (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Une quantité négligeable de comprimés de canagliflozine a été éliminée par l'hémodialyse.

- **Poids corporel** : D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, l'exposition normalisée en fonction de la dose des comprimés 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 des comprimés de canagliflozine n'est requis en fonction du poids corporel.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

AG-Canagliflozin doit être conservé à une température comprise entre 15-30 °C. 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 DE MANIPULATION DU PRODUIT

AG-Canagliflozin doit être conservé hors de la vue et de la portée des enfants.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

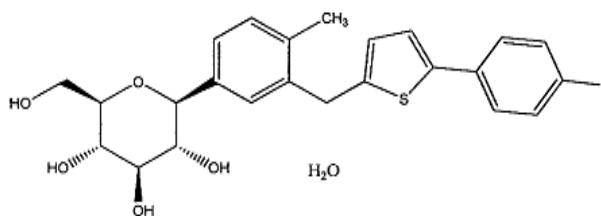
Dénomination commune : monohydrate de canagliflozine

Nom chimique : monohydrate de (1S)-1,5-anhydro-1-C-(3-[[5-(4-fluorophényl)-2-thiényl]méthyl]-4-méthylphényl)-D-glucitol

Formule moléculaire :  $C_{24}H_{25}FO_5S \cdot H_2O$

Masse moléculaire : 462,5 g / mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche à jaune pâle. La canagliflozine est librement soluble dans l'éthanol (96%) et pratiquement insoluble dans l'eau à une température de 25°C ± 2°C.

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

#### Diabète de type 2

**Tableau 20 : Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques portant sur le diabète de type 2**

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe (F/M* en %)
<b>Monothérapie</b>					
DIA3005	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles	Comprimés de canagliflozine à 100 ou à 300 mg/jour, ou placebo  26 semaines	Total : 584 Comprimés de canagliflozine à 100 mg : 195 Comprimés de canagliflozine à 300 mg : 197 Placebo : 192	55,4 (24 à 79)	55,8/44,2
<b>En traitement d'appoint à la metformine (<math>\geq 1\ 500</math> mg/jour)</b>					
DIA3006	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par traitement actif et à groupes parallèles	Comprimés de canagliflozine à 100 ou à 300 mg/jour, ou sitagliptine à 100 mg/jour ou placebo  26 semaines	Total : 1 284 Comprimés de canagliflozine à 100 mg : 368 Comprimés de 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	Comprimés de canagliflozine à 100 ou à 300 mg/jour, ou glimépiride à 1 à 8 mg (protocole d'ajustement posologique)  52 semaines	Total : 1 450 Comprimés de canagliflozine à 100 mg : 483 Comprimés de canagliflozine à 300 mg : 485 Glimépiride : 482	56,2 (22 à 80)	47,9/52,1
<b>En traitement d'appoint à une sulfonylurée (dose stable)</b>					
Sous-étude DIA3008 SU	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles	Comprimés de canagliflozine à 100 ou à 300 mg/jour, ou placebo  18 semaines	Total : 127 Comprimés de canagliflozine à 100 mg : 42 Comprimés de canagliflozine à 300 mg : 40 Placebo : 45	64,8 (44 à 82)	43,3/56,7
<b>En traitement d'appoint à la metformine (<math>\geq 1\ 500</math> mg/jour) et une sulfonylurée (dose stable)</b>					

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe (F/M* en %)
DIA3002	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles	Comprimés de canagliflozine à 100 ou à 300 mg/jour, ou placebo  26 semaines	Total : 469 Comprimés de canagliflozine à 100 mg : 157 Comprimés de 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	Comprimés de canagliflozine à 300 mg/jour ou sitagliptine à 100 mg/jour ou placebo  52 semaines	Total : 755 Comprimés de 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 à la pioglitazone (30 ou 45 mg/jour)					
DIA3012	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles	Comprimés de canagliflozine à 100 ou à 300 mg/jour, ou placebo  26 semaines	Total : 342 Comprimés de canagliflozine à 100 mg : 113 Comprimés de canagliflozine à 300 mg : 114 Placebo : 115	57,4 (27 à 78)	36,8/63,2
En traitement d'appoint à l'insuline ( $\geq 20$ unités/jour) en monothérapie ou en association avec un ou plusieurs autres AH <sup>1</sup>					
Sous-étude DIA3008 avec insuline	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles	Comprimés de canagliflozine à 100 ou à 300 mg/jour, ou placebo  18 semaines	Total : 1 718 Comprimés de canagliflozine à 100 mg : 566 Comprimés de canagliflozine à 300 mg : 587 Placebo : 565	62,8 (32 à 85)	33,5/66,5
En traitement d'appoint à la metformine ( $\geq 1\ 500$ mg/jour) et à la sitagliptine (100 mg/jour)					
DIA4004	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles	Comprimés de canagliflozine à 100 mg augmenté à 300 mg/jour à la semaine 6, ou placebo  26 semaines	Total : 213 Comprimés de canagliflozine : 107 <sup>2</sup> Placebo : 106	57,4 (23 à 76)	43,2/56,8
Populations particulières					

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe (F/M* en %)
DIA3010 (sujets âgés)	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles	Comprimés de canagliflozine à 100 ou à 300 mg/jour, + un AH <sup>1</sup> ou placebo + un AH <sup>1</sup>  26 semaines	Total : 714 Comprimés de canagliflozine à 100 mg : 241 Comprimés de canagliflozine à 300 mg : 236 Placebo : 237	63,6 (55 à 80)	44,5/55,5
DIA3004 (patients atteints d'insuffisance rénale)	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles	Comprimés de canagliflozine à 100 ou à 300 mg/jour, + un AH <sup>1</sup> ou placebo + un AH <sup>1</sup>  26 semaines	Total : 269 Comprimés de canagliflozine à 100 mg : 90 Comprimés de canagliflozine à 300 mg : 89 Placebo : 90	68,5 (39 à 96)	39,4/60,6

\* F/M = féminin/masculin

<sup>1</sup> AH = antihyperglycémiant

<sup>2</sup> 10 sujets n'ont pas eu d'augmentation à 300 mg des comprimés de canagliflozine à la semaine 6, 3 d'entre eux ont participé jusqu'à la fin de la semaine 26 de l'étude.

Au total, 10 285 patients atteints de diabète de type 2 ont été randomisés dans neuf études cliniques contrôlées et à double insu portant sur l'efficacité et l'innocuité menées afin d'évaluer les effets d'AG-Canagliflozin sur le contrôle de la glycémie. La distribution raciale des patients était la suivante : 72 % de blancs, 16 % d'asiatiques, 4 % de noirs et 8 % d'autres origines ethniques; environ 16 % étaient d'origine hispanique. Environ 58 % des patients étaient des hommes. L'âge moyen global des patients était de 59,6 ans (fourchette de 21 à 96 ans), dont 3 082 patients étaient âgés d'au moins 65 ans et 510 patients d'au moins 75 ans. Une étude a été menée auprès de patients atteints d'insuffisance rénale modérée ayant un DFGe compris entre 30 et moins de 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (n = 269) et trois autres études comprenaient des patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe compris entre 30 et moins de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (n = 816). Deux autres études contrôlées par placebo évaluaient l'utilisation d' AG-Canagliflozin en association avec le traitement antidiabétique en cours, une chez des patients âgés, et une chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée.

## Résultats des études

Chez les patients atteints de diabète de type 2, le traitement par la canagliflozin 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 canagliflozin 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'antihyperglycémiant. 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 canagliflozin 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 canagliflozin lorsque celui-ci était administré en monothérapie, ou en traitement d'appoint à la metformine ou une sulfonurée, à la metformine et une sulfonurée, à la metformine et à la pioglitazone, à la metformine et à la sitagliptine, ou à l'insuline (avec ou sans un autre antihyperglycémiant).

De plus, des améliorations significatives du taux d'HbA<sub>1c</sub> ont été observées avec la canagliflozin chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe compris entre 30 et moins de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ainsi que chez les patients âgés. Des réductions du taux d'HbA<sub>1c</sub> ont été observées parmi les sous-groupes qui tenaient compte notamment 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 DFGe élevé au début de l'étude.

### En monothérapie (étude DIA3005)

Au total, 584 patients dont le contrôle de la glycémie était inadéquat (taux d'HbA<sub>1c</sub> ≥ 7 % à ≤ 10 %) malgré un régime alimentaire et un programme d'exercices physiques 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 canagliflozin sur une période de 26 semaines. L'âge moyen des patients était de 55 ans, 44 % étaient des hommes et le DFGe initial moyen était de 87 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Les patients qui prenaient déjà d'autres antihyperglycémiant (n = 281) ont arrêté de les prendre et ont pris part à une période de sevrage d'environ huit semaines immédiatement suivie d'une période de préinclusion sous placebo, à simple insu, de 2 semaines. Les patients non traités par un antihyperglycémiant oral (traitement interrompu depuis au moins huit semaines) (n = 303) et dont le contrôle de la glycémie était inadéquat ont participé à une période de préinclusion sous placebo, à simple insu, de 2 semaines. Les patients ont été randomisés pour recevoir une fois par jour la canagliflozin à 100 mg, la canagliflozin à 300 mg ou un placebo. Comme l'indique le [Tableau 21](#), des baisses statistiquement significatives ( $p < 0,001$ ) par rapport au placebo du taux d'HbA<sub>1c</sub>, de la GJ, de la GPP, et du poids corporel ont été observées. De plus, comparativement au placebo, un pourcentage plus élevé de patients ont obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> inférieur à 7,0 %. Comparativement au placebo, des baisses statistiquement significatives ( $p < 0,001$ ) de la tension artérielle systolique ont été observées avec la canagliflozin à 100 mg et à 300 mg, soit des baisses respectives de -3,7 mm Hg et de -5,4 mm Hg.

Les patients qui ne participaient pas à l'étude principale contrôlée par placebo en raison d'une hyperglycémie plus grave (taux d'HbA<sub>1c</sub> > 10 et ≤ 12 %) ont participé à une sous-étude distincte avec traitement actif (n = 91) et ont reçu un traitement par la canagliflozin à 100 mg ou la canagliflozin à 300 mg (voir le [Tableau 21](#)).

**Tableau 21 : Résultats de l'étude clinique de 26 semaines contrôlée par placebo portant sur la canagliflozin administrée en monothérapie<sup>1</sup>**

Paramètre d'efficacité	Comprimés de canagliflozine à 100 mg (n = 195)	Comprimés de canagliflozine à 300 mg (n = 197)	Placebo (n = 192)
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,06	8,01	7,97
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,77	-1,03	0,14
Différence par rapport au placebo	-0,91 <sup>2</sup>	-1,16 <sup>2</sup>	s.o. <sup>3</sup>

(moyenne ajustée) (IC à 95 %)	(-1,09; -0,73)	(-1,34; -0,99)	
<b>Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	44,5 <sup>2</sup>	62,4 <sup>2</sup>	20,6
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	9,57	9,57	9,20
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-1,51	-1,94	0,46
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-1,97 <sup>2</sup> (-2,34; -1,60)	-2,41 <sup>2</sup> (-2,78; -2,03)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Glycémie postprandiale (2 h) (mmol/L)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	13,87	14,10	12,74
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-2,38	-3,27	0,29
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-2,67 <sup>2</sup> (-3,28; -2,05)	-3,55 <sup>2</sup> (-4,17; -2,94)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Poids corporel</b>			
Valeur initiale (moyenne) en kg	85,9	86,9	87,5
Variation en % par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-2,8	-3,9	-0,6
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-2,2 <sup>2</sup> (-2,9; -1,6)	-3,3 <sup>2</sup> (-4,0; -2,6)	s.o. <sup>3</sup>
	<b>Sous-étude distincte avec traitement actif menée auprès de patients présentant un taux initial d'HbA<sub>1c</sub> élevé (&gt; 10 à ≤ 12 %)</b>		
<b>Paramètre d'efficacité</b>	<b>Comprimés de canagliflozine à 100 mg (n = 47)</b>	<b>Comprimés de canagliflozine à 300 mg (n = 44)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	10,59	10,62	
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-2,13	-2,56	
<b>Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	17,4	11,6	
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	13,18	13,50	
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-4,54	-4,79	
<b>Glycémie postprandiale (2 h) (mmol/L)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	18,34	19,68	
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-6,58	-6,98	
<b>Poids corporel</b>			
Valeur initiale (moyenne) en kg	83,2	81,6	
Variation en % par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-3,0	-3,8	

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

<sup>2</sup>  $p < 0,001$  par rapport au placebo

<sup>3</sup> s.o. = sans objet

### 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 des comprimés de 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 DFGe 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 préinclusion 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 des comprimés de canagliflozine à 100 mg, des comprimés de canagliflozine à 300 mg, la sitagliptine à 100 mg ou un placebo.

Comme l'indique le [Tableau 22](#), 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> inférieur à 7,0 %. Comparativement au placebo, des baisses statistiquement significatives ( $p < 0,001$ ) de la tension artérielle systolique ont été observées avec les comprimés de canagliflozine à 100 mg et à 300 mg, soit des baisses respectives de - 5,4 mm Hg et de -6,6 mm Hg.

**Tableau 22 : Résultats de l'étude clinique contrôlée par placebo portant sur des comprimés de canagliflozine administrés en traitement d'appoint à la metformine<sup>1</sup>**

Paramètre d'efficacité	Comprimés de 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>

- <sup>1</sup> Population en intention de traiter utilisant la dernière observation de l'étude avant l'administration d'un traitement de secours pour corriger la glycémie  
<sup>2</sup>  $p < 0,001$  par rapport au placebo  
<sup>3</sup> 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>  $\geq 7\%$  à  $\leq 9,5\%$ ) avec de la metformine en monothérapie ( $\geq 2\,000$  mg/jour ou au moins  $1\,500$  mg/jour si la dose la plus élevée n'était pas tolérée) ont participé à une étude clinique multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par traitement actif, comportant trois groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité des comprimés de 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 des comprimés de canagliflozine à 100 mg, des comprimés de 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 23](#) et la [Figure 4](#), après 52 semaines, le traitement par comprimés de 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 comprimés de 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 les comprimés de canagliflozine, comparativement au glimépiride. Des baisses de la tension artérielle systolique ont été observées avec les comprimés de 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. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie était significativement inférieure ( $p < 0,001$ ) avec la canagliflozine, comparativement au glimépiride.

**Tableau 23 : Résultats de l'étude clinique de 52 semaines comparant des comprimés de canagliflozine au glimépiride en traitement d'appoint à la metformine<sup>1</sup>**

Paramètre d'efficacité	Comprimés de 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>

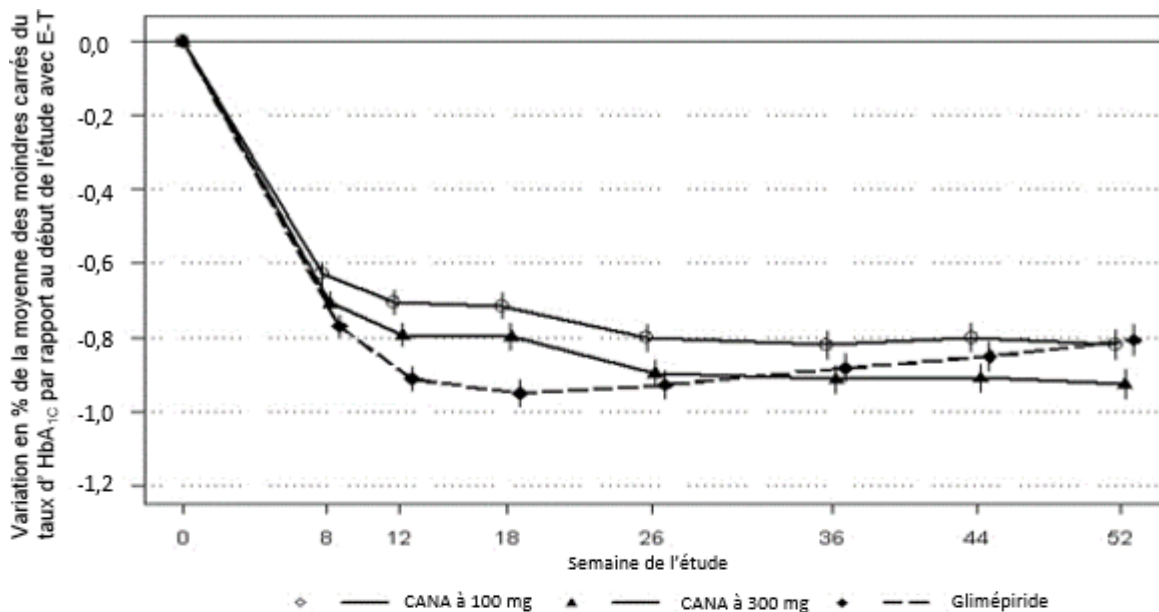
<sup>1</sup> Population en intention de traiter utilisant la dernière observation de l'étude avant le recours à un traitement de secours pour corriger la glycémie

<sup>2</sup> 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 canagliflozin à 300 mg (mais pas pour la canagliflozin à 100 mg) était < 0, ce qui signifie que la canagliflozin à 300 mg a entraîné une réduction supérieure ( $p < 0,05$ ) du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport au glimépiride.

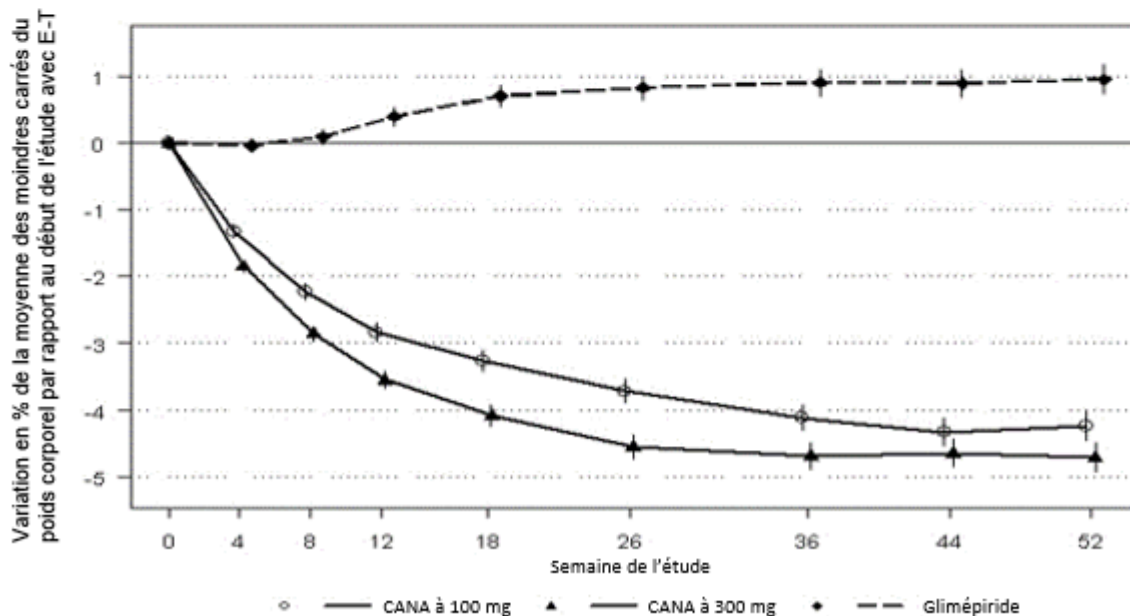
<sup>3</sup> s.o. = sans objet

<sup>4</sup>  $p < 0,001$

<sup>5</sup> 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 4 :** 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 une étude comparant des comprimés de canagliflozine au glimépiride en traitement d'appoint à la metformine

## Traitement d'appoint à une sulfonylurée (sous-étude de l'étude DIA3008)

Au total, 127 patients dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA<sub>1c</sub> ≥ 7 % à ≤ 10,5 %) avec une sulfonylurée en monothérapie 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 des comprimés de canagliflozine en traitement d'appoint à une sulfonylurée sur une période de 18 semaines. L'âge moyen des patients était de 65 ans, 57 % étaient des hommes et le DFGe initial moyen était de 69 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Les patients traités en monothérapie par une sulfonylurée à une dose stable précisée dans le protocole (≥ 50 % de la dose maximale) pendant au moins 10 semaines ont pris part 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 des comprimés de canagliflozine à 100 mg, des comprimés de canagliflozine à 300 mg ou un placebo.

Comme l'indique le [Tableau 24](#), des baisses statistiquement significatives ( $p < 0,001$ ) par rapport au placebo du taux d'HbA<sub>1c</sub> et de la GJ ont été observées à la semaine 18. Par ailleurs, un pourcentage plus élevé de patients ont atteint un taux d'HbA<sub>1c</sub> inférieur à 7,0 % comparativement au placebo. Les patients sous comprimés de canagliflozine à 300 mg ont présenté des baisses du poids corporel comparativement au placebo. Des baisses de la tension artérielle systolique ont également été observées par comparaison au placebo avec des comprimés de canagliflozine à 100 mg et à 300 mg, soit des baisses respectives de -0,1 mm Hg et de -1,8 mm Hg. Une hausse de l'incidence des hypoglycémies a été observée au cours de cette étude (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

**Tableau 24 : Résultats d'une étude clinique contrôlée par placebo portant sur la canagliflozine en traitement d'appoint à une sulfonylurée<sup>1</sup>**

Paramètre d'efficacité	Comprimés de canagliflozine + sulfonylurée 18 semaines		Placebo + sulfonylurée (n = 45)
	100 mg (n = 42)	300 mg (n = 40)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,29	8,28	8,49
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,70	-0,79	0,04
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-0,74 <sup>2</sup> (-1,15; -0,33)	-0,83 <sup>2</sup> (-1,24; -0,41)	s.o. <sup>4</sup>
<b>Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	25,0	33,3 <sup>3</sup>	5,0
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	10,29	9,84	10,27
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-1,41	-2,00	0,67
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-2,07 (-2,99; -1,15)	-2,66 <sup>2</sup> (-3,59; -1,74)	s.o. <sup>4</sup>
<b>Poids corporel</b>			
Valeur initiale (moyenne) en kg	85,1	80,4	85,5
Variation en % par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,6	-2,0	-0,2
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-0,4 (-1,8; 1,0)	-1,8 <sup>3</sup> (-3,2; -0,4)	s.o. <sup>4</sup>

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

<sup>2</sup>  $p < 0,001$  par rapport au placebo

<sup>3</sup>  $p < 0,025$  par rapport au placebo

<sup>4</sup> s.o. = sans objet

### Traitement d'appoint à de 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>  $\geq 7\%$  à  $\leq 10,5\%$ ) avec la metformine (2 000 mg/jour ou au moins 1 500 mg/jour si la dose plus élevée n'était pas tolérée) en association avec 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 des comprimés de canagliflozine en traitement d'appoint à la metformine et une sulfonylurée sur une période de 26 semaines. L'âge moyen des patients était de 57 ans, 51 % étaient des hommes et le DFGe initial moyen était de 89 mL/min/1,73 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 des comprimés de canagliflozine à 100 mg, des comprimés de canagliflozine à 300 mg ou un placebo une fois par jour.

Comme l'indique le [Tableau 25](#), 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> inférieur à 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 de l'incidence des hypoglycémies a été observée au cours de cette étude (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

**Tableau 25 : Résultats de l'étude clinique contrôlée par placebo de 26 semaines portant sur des comprimés de canagliflozine en traitement d'appoint à la metformine et une sulfonylurée<sup>1</sup>**

Paramètre d'efficacité	Comprimés de 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
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>

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

<sup>2</sup>  $p < 0,001$  par rapport au placebo

<sup>3</sup> 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 des comprimés de 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 des comprimés de canagliflozine à 300 mg ou de la sitagliptine à 100 mg.

Comme l'indiquent le [Tableau 26](#) et la [Figure 5](#), après 52 semaines, les comprimés de canagliflozine à 300 mg ont 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> inférieur à 7,0 % avec les comprimés de canagliflozine à 300 mg par rapport à la sitagliptine : 47,6 % des patients sous 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 comprimés de canagliflozine à 300 mg ont présenté une réduction moyenne significative du poids corporel initial (en pourcentage).

Comparativement à la sitagliptine, une baisse statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) de la tension artérielle systolique a été observée avec les comprimés de canagliflozine à 300 mg, 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 comprimés de canagliflozine à 300 mg et la sitagliptine au cours de cette étude, ce qui concorde avec la hausse attendue des épisodes d'hypoglycémie lorsqu'un agent non associé aux hypoglycémies est ajouté à une sulfonyleurée (voir [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 comprimés de canagliflozine à 300 mg (10,6 %) par rapport aux patients sous sitagliptine à 100 mg (22,5 %).

**Tableau 26 : Résultats de l'étude clinique de 52 semaines comparant des comprimés de canagliflozine à la sitagliptine en traitement d'appoint à la metformine et une sulfonyleurée<sup>1</sup>**

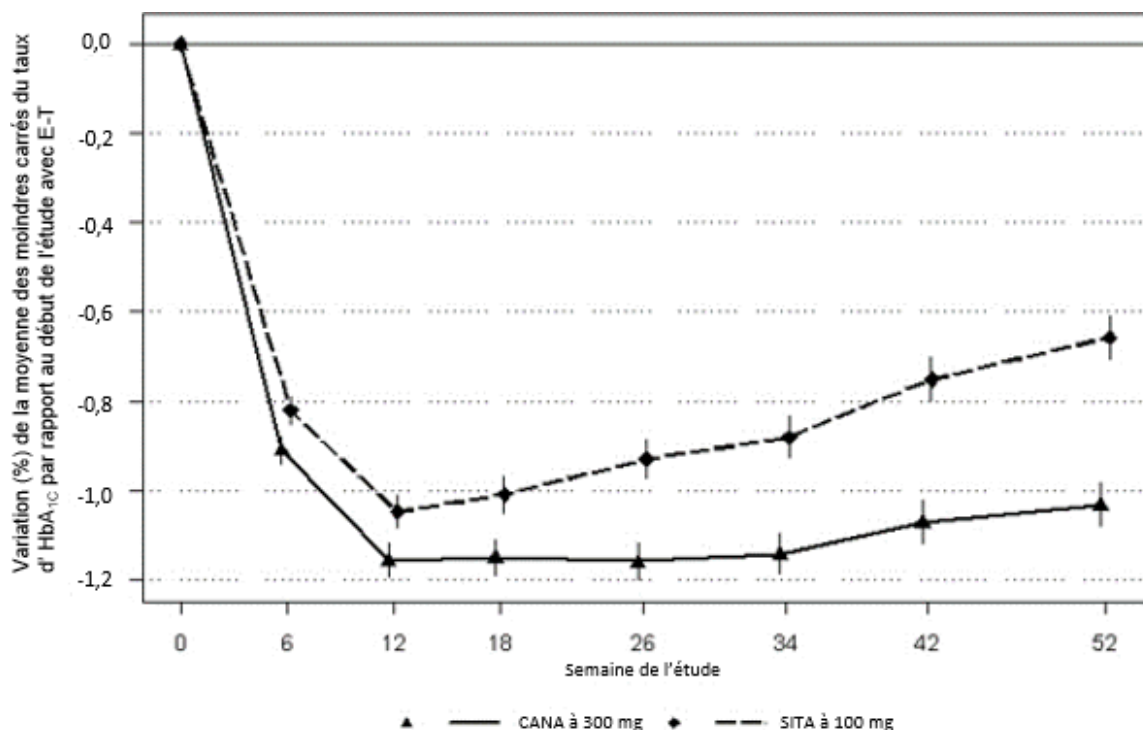
Paramètre d'efficacité	Comprimés de canagliflozine à 300 mg + metformine et sulfonyleurée (n = 377)	Sitagliptine à 100 mg + metformine et sulfonyleurée (n = 378)
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Valeur initiale (moyenne)	8,12	8,13
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-1,03	-0,66
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>

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

<sup>2</sup> 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 des comprimés de canagliflozine à 300 mg était < 0, ce qui signifie que le traitement par comprimés de canagliflozine à 300 mg a entraîné une réduction supérieure ( $p < 0,05$ ) du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport à la sitagliptine.

<sup>3</sup>  $p < 0,001$

<sup>4</sup> 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 5 :** 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 des comprimés de canagliflozine à la sitagliptine en traitement d'appoint à la metformine et une sulfonurée

#### 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 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 la canagliflozine à 100 mg, la canagliflozine à 300 mg ou un placebo.

Comme l'indique le [Tableau 27](#), 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 des comprimés de canagliflozine. Par ailleurs, un pourcentage plus élevé de patients ont obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> inférieur à 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 27 : Résultats de l'étude clinique contrôlée par placebo de 26 semaines portant sur des comprimés de canagliflozine en traitement d'appoint à la metformine et la pioglitazone<sup>1</sup>**

Paramètre d'efficacité	Comprimés de 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>

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

<sup>2</sup>  $p < 0,001$  par rapport au placebo

<sup>3</sup> s.o. = sans objet ou non évalué au cours de cette étude

### Traitement d'appoint à la metformine et à la sitagliptine (étude DIA4004)

Au total, 213 patients dont le contrôle de la glycémie était inadéquat (taux d'HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7,5$  % à  $\leq 10,5$  %) avec de la metformine (supérieure ou égale à 1 500 mg/jour) en association avec de la sitagliptine à 100 mg/jour (ou l'équivalent de l'association à dose fixe) ont participé à une étude de 26 semaines à double insu, contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité des comprimés de canagliflozine en association avec de la metformine et de la sitagliptine. L'âge moyen des patients était de 57 ans, 57 % étaient des hommes et le DFG<sub>e</sub> initial moyen était de 90,5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Après une période de préinclusion sous placebo, à simple insu, de 2 semaines, les patients ont été randomisés pour recevoir une fois par jour des comprimés de canagliflozine à 100 mg ou un placebo, comme traitement d'appoint à la metformine et la sitagliptine.

À la semaine 6, la dose de canagliflozine a été augmentée à 300 mg chez les patients dont le DFG<sub>e</sub> était supérieur ou égal à 70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, qui avaient une glycémie à jeun déterminée par autosurveillance supérieure ou égale à 5,6 mmol/L, et qui n'avaient pas présenté d'événements indésirables liés à une baisse du volume intravasculaire (p. ex. hypotension, étourdissement orthostatique ou hypotension orthostatique). Un total de 90,7 % des sujets ont reçu une dose de canagliflozine augmentée à 300 mg dans le groupe traité par comprimés de canagliflozine. Dix sujets n'ont pas eu d'augmentation à 300 mg de canagliflozine; 7 d'entre eux en raison d'un arrêt précoce du traitement et les 3 autres n'ayant pas rempli le critère de

DFGe initial et étant restés à la dose de 100 mg de canagliflozine.

Comme montré au [Tableau 28](#), des réductions statistiquement significatives de l'HbA<sub>1c</sub>, de la GJ et du poids corporel comparativement au placebo ont été observées à la semaine 26 dans le groupe de traitement par comprimés de canagliflozine. De plus, une plus grande proportion de patients ont obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> inférieur à 7 % comparativement au placebo. Par rapport au début de l'étude, une variation moyenne statistiquement significative de la tension artérielle systolique de -5,85 mm Hg a été observée dans le groupe de traitement par canagliflozine comparativement au placebo.

**Tableau 28 : Résultats de l'étude clinique contrôlée par placebo de 26 semaines portant sur des comprimés de canagliflozine en association avec la metformine et la sitagliptine\***

Paramètre d'efficacité	Placebo + metformine et sitagliptine (n = 106)	Comprimés de canagliflozine <sup>1</sup> + metformine et sitagliptine (n = 107) <sup>2</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Valeur initiale (moyenne)	8,38	8,53
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,01	-0,91
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %) <sup>†</sup>		-0,89 <sup>‡</sup> (-1,19; -0,59)
<b>Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	12	32
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>		
Valeur initiale (moyenne)	10,01	10,33
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,14	-1,65
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %) <sup>†</sup>		-1,50 <sup>‡</sup> (-2,24; -0,77)
<b>Poids corporel</b>		
Valeur initiale (moyenne) en kg	89,9	93,8
Variation en % par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-1,6	-3,4
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %) <sup>†</sup>		-1,8 <sup>‡</sup> (-2,7; -0,9)

\* Population en intention de traiter

† Moyenne ajustée et IC proviennent d'un modèle mixte pour mesures répétées

‡  $p < 0,001$

<sup>1</sup> Augmentation de 100 mg à 300 mg à la semaine 6

<sup>2</sup> 10 sujets n'ont pas eu d'augmentation à 300 mg de canagliflozine, 3 d'entre eux ont participé jusqu'à la fin de la semaine 26 de l'étude.

### Traitement d'appoint à l'insuline (avec ou sans metformine) (résultats provenant d'une sous-étude de l'étude DIA3008)

Au total, 1 718 patients dont l'équilibre 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 ajout 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 des comprimés de canagliflozine à 100 mg, des comprimés de 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.

Les patients ont été stratifiés en fonction de leur traitement, soit a) insuline en monothérapie, b) insuline et metformine seulement et c) insuline et un autre agent antihyperglycémiant. Correspondant aux indications approuvées, le [Tableau 29](#) et le [Tableau 30](#) montrent 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 en monothérapie et sous insuline + metformine. Par ailleurs, un pourcentage plus élevé de patients ont atteint un taux d'HbA<sub>1c</sub> inférieur à 7,0 % comparativement au placebo. Dans le sous-groupe insuline en monothérapie, et comparativement au placebo, des baisses de la tension artérielle systolique ont été observées avec des comprimés de canagliflozine à 100 mg et à 300 mg, soit des baisses respectives de -2,9 mm Hg ( $p = 0,027$ ) et -4,2 mm Hg ( $p = 0,001$ ). Dans le sous-groupe insuline et metformine seulement, et comparativement au placebo, des réductions de la tension artérielle systolique ont été observées avec des comprimés de 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 ( $p < 0,001$ ). Une hausse de l'incidence des hypoglycémies a été observée au cours de cette étude (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

**Tableau 29 : Résultats de l'étude clinique contrôlée par placebo de 18 semaines portant sur des comprimés de canagliflozine en traitement d'appoint à l'insuline à une dose  $\geq 30$  unités/jour (avec l'insuline seulement)<sup>1</sup>**

Paramètre d'efficacité	Comprimés de canagliflozine + insuline 18 semaines		Placebo + insuline (n = 187)
	100 mg (n = 183)	300 mg (n = 184)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,28	8,32	8,16
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,61	-0,70	-0,06
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-0,54 <sup>2</sup> (-0,70; -0,39)	-0,63 <sup>2</sup> (-0,79; -0,48)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	24,7 <sup>2</sup>	24,0 <sup>2</sup>	9,3
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>			
Valeur initiale	9,62	9,49	9,65
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-1,10	-1,33	0,32
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-1,43 <sup>2</sup> (-1,98; -0,88)	-1,65 <sup>2</sup> (-2,20; -1,09)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Poids corporel</b>			
Valeur initiale (moyenne) en kg	95,8	93,5	94,5
Variation en % par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-1,9	-1,9	0,3
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-2,2 <sup>2</sup> (-2,7; -1,6)	-2,1 <sup>2</sup> (-2,7; -1,6)	s.o. <sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>  $p < 0,001$  par rapport au placebo

<sup>3</sup> s.o. = sans objet

**Tableau 30 : Résultats de l'étude clinique contrôlée par placebo de 18 semaines portant sur des comprimés de 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	Comprimés de 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> &lt; 7 %</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>

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

<sup>2</sup>  $p < 0,001$  par rapport au placebo

<sup>3</sup> s.o. = sans objet

## Études menées auprès de populations particulières

### Étude menée auprès de patients âgés (DIA3010)

Au total, 714 patients âgés ( $\geq 55$  et  $\leq 80$  ans) dont le contrôle de la glycémie était inadéquat (taux initial d'HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7,0$  % à  $\leq 10,0$  %) malgré un traitement antidiabétique (soit régime alimentaire et exercices physiques seuls ou en association avec des agents oraux ou parentéraux) ont participé à une étude avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité des comprimés de canagliflozine en traitement d'appoint au traitement antidiabétique en cours sur une période de 26 semaines. L'âge moyen des patients était de 64 ans, 55 % étaient des hommes et le DFGe initial moyen était de 77 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Les patients dont le contrôle de la glycémie était inadéquat malgré le traitement antidiabétique en cours ont été randomisés pour recevoir en plus une fois par jour des comprimés de canagliflozine à 100 mg ou à 300 mg, ou un placebo. Comme l'indique le [Tableau 31](#), des variations statistiquement significatives ( $p < 0,001$ ) par rapport aux valeurs initiales du taux d'HbA<sub>1c</sub>, de la GJ et du poids corporel ont été observées à la semaine 26 avec les comprimés de canagliflozine. Par ailleurs, un pourcentage plus élevé de patients ont obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> inférieur à 7,0 % comparativement au placebo (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques](#)). Des baisses statistiquement significatives ( $p < 0,001$ ) de la tension artérielle systolique ont également été observées par comparaison au placebo avec les comprimés de canagliflozine à 100 mg et à 300 mg, soit des baisses respectives de -4,6 mm Hg et de -7,9 mm Hg.

Un sous-groupe de patients (n = 211) a participé à la sous-étude portant sur la composition corporelle, évaluée à l'aide d'un test DEXA. Selon les résultats, environ les deux tiers de la perte de poids liée au traitement par comprimés de canagliflozine étaient dus à une perte de masse grasseuse, comparativement au placebo.

**Tableau 31 : Résultats de l'étude clinique contrôlée par placebo de 26 semaines portant sur des comprimés de canagliflozine en traitement d'appoint aux antihyperglycémiantes chez des patients âgés dont le contrôle de la glycémie était inadéquat avec des antihyperglycémiantes (AH)<sup>1</sup>**

Paramètre d'efficacité	Comprimés de canagliflozine + AH actuel 26 semaines		Placebo + AH actuel n = 237
	100 mg n = 241	300 mg n = 236	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	7,77	7,69	7,76
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,60	-0,73	-0,03
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-0,57 <sup>2</sup> (-0,71; -0,44)	-0,70 <sup>2</sup> (-0,84; -0,57)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	47,7 <sup>2</sup>	58,5 <sup>2</sup>	28,0
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,93	8,49	8,68
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-1,00	-1,13	0,41
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-1,41 <sup>2</sup> (-1,76; -1,07)	-1,54 <sup>2</sup> (-1,88; -1,19)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Poids corporel</b>			
Valeur initiale (moyenne) en kg	88,4	88,8	91,3
Variation en % par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-2,4	-3,1	-0,1
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-2,3 <sup>2</sup> (-2,8; -1,7)	-3,0 <sup>2</sup> (-3,5; -2,4)	s.o. <sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> p < 0,001 par rapport au placebo

<sup>3</sup> s.o. = sans objet

### Patients atteints d'insuffisance rénale (DIA3004)

Au total, 269 patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) dont le contrôle de la glycémie était inadéquat malgré le traitement antidiabétique en cours (taux initial d'HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0 à ≤ 10,5 %) ont participé à une étude clinique avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité des comprimés de canagliflozine en traitement d'appoint au traitement antidiabétique en cours (régime alimentaire ou traitement par un antihyperglycémiant, la plupart des patients prenant de l'insuline et/ou une sulfonylurée) sur une période de 26 semaines. L'âge moyen des patients était de 68 ans, 61 % étaient des hommes et le DFGe initial moyen était de 39 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Les patients dont le contrôle de la glycémie était inadéquat malgré le traitement antidiabétique en cours ont été randomisés pour recevoir en plus une fois par jour des comprimés de canagliflozine à 100 mg, des comprimés de canagliflozine à 300 mg ou un placebo.

Comme l'indique le [Tableau 32](#), des baisses significatives par rapport au placebo du taux d'HbA<sub>1c</sub> ont été observées à la semaine 26 avec le traitement par comprimés de canagliflozine à 100 mg et comprimés de canagliflozine à 300 mg. De plus, comparativement au placebo, un

taux d'HbA<sub>1c</sub> inférieur à 7,0 % a été obtenu par un pourcentage plus élevé de patients. Des patients traités par comprimés de canagliflozine, par comparaison aux patients recevant le placebo, ont présenté des réductions moyennes du poids corporel initial (en pourcentage). Des baisses de la tension artérielle systolique ont été observées par comparaison au placebo avec les comprimés de canagliflozine à 100 mg et à 300 mg, soit des baisses respectives de -5,7 mm Hg et de -6,1 mm Hg. Une hausse de l'incidence des hypoglycémies a été observée au cours de cette étude (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques](#)).

**Tableau 32 : Résultats de l'étude clinique contrôlée par placebo de 26 semaines portant sur des comprimés de canagliflozine administré en traitement d'appoint aux antihyperglycémiant (AH) chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée<sup>1</sup>**

Paramètre d'efficacité	Comprimés de canagliflozine + AH (le cas échéant) 26 semaines		Placebo + AH (le cas échéant) n = 90
	100 mg n = 90	300 mg n = 89	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	7,89	7,97	8,02
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,33	-0,44	-0,03
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-0,30 (-0,53; -0,07)	-0,40 <sup>2</sup> (-0,63; -0,17)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	27,3	32,6	17,2
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	9,41	8,80	8,93
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,83	-0,65	0,03
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-0,85 (-1,58; -0,13)	-0,67 (-1,41; 0,06)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Poids corporel</b>			
Valeur initiale (moyenne) en kg	90,5	90,2	92,7
Variation en % par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-1,2	-1,5	0,3
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-1,6 <sup>2</sup> (-2,3; -0,8)	-1,8 <sup>2</sup> (-2,6; -1,0)	s.o. <sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>  $p < 0,001$  par rapport au placebo

<sup>3</sup> s.o. = sans objet

Analyse intégrée des résultats de patients atteints d'insuffisance rénale modérée

Une analyse d'une population regroupée de patients (n = 1 085) atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe initial de 30 à < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et ayant participé à quatre études contrôlées par placebo a été réalisée dans le but d'évaluer la variation par rapport aux valeurs de départ du taux d'HbA<sub>1c</sub> et du poids corporel (en pourcentage), chez ces patients. Dans cette analyse, le DFGe moyen était de 48 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, taux qui était comparable dans tous les groupes de traitement. La plupart des patients étaient traités par insuline ou une sulfonylurée.

Les résultats de cette analyse montrent que les comprimés de canagliflozine ont entraîné des baisses statistiquement significatives ( $p < 0,001$ ) du taux d'HbA<sub>1c</sub> et du poids corporel par rapport au placebo (voir le [Tableau 33](#)). Une hausse de l'incidence des hypoglycémies a été

observée dans cette analyse intégrée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

**Tableau 33 : Analyse intégrée de quatre études cliniques de phase III menées auprès de patients atteints d'insuffisance rénale modérée<sup>1</sup>**

Paramètre d'efficacité	Comprimés de canagliflozine + AH (le cas échéant)		Placebo + AH (le cas échéant) n = 382
	100 mg n = 338	300 mg n = 365	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,10	8,10	8,01
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,52	-0,62	-0,14
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-0,38 <sup>2</sup> (-0,50; -0,26)	-0,47 <sup>2</sup> (-0,59; -0,35)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Poids corporel</b>			
Valeur initiale (moyenne) en kg	90,3	90,1	92,4
Variation en % par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-2,0	-2,4	-0,5
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-1,6 <sup>2</sup> (-2,0; -1,1)	-1,9 <sup>2</sup> (-2,3; -1,5)	s.o. <sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>  $p < 0,001$

<sup>3</sup> s.o. = sans objet

### Résultats cardiovasculaires

**Tableau 34 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant participé aux études cliniques sur les résultats cardiovasculaires**

N° d'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe (F/M* en %)
DIA3008	Étude multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles	Comprimés de canagliflozine à 100 ou 300 mg/jour ou placebo  Exposition moyenne au médicament à l'étude de 223 semaines	Total : 4 330 Comprimés de canagliflozine à 100 mg : 1 445  Comprimés de canagliflozine à 300 mg : 1 443 Placebo : 1 442	62,4 (32 à 87)	33,9/66,1
DIA4003	Étude multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles	Comprimés de canagliflozine à 100 mg avec augmentation possible de la dose jusqu'à 300 mg/jour à la semaine 13 ou plus tard à la discrétion des investigateurs	Total : 5 813 Comprimés de canagliflozine à 100 mg avec augmentation de la dose : 2 907  Placebo : 2 906	64 (30 à 90)	37,2/62,8

	Exposition moyenne au médicament à l'étude de 94 semaines			
--	---	--	--	--

\* F/M = féminin/masculin

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

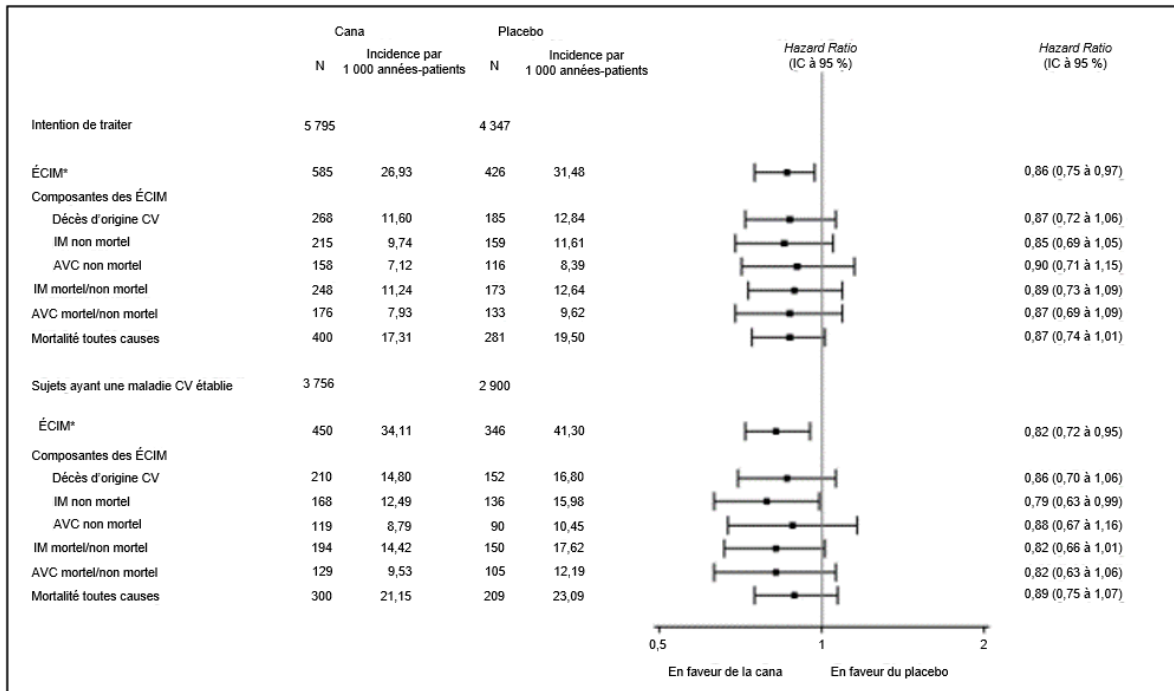
L'effet des comprimés de canagliflozine sur le risque cardiovasculaire chez les adultes atteints de diabète de type 2 qui avaient une maladie cardiovasculaire établie ou présentaient un risque de maladie cardiovasculaire (deux facteurs de risque ou plus) a été évalué dans le cadre du programme CANVAS (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 comprimés de 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 % 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 sulfonyleurée (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 antiplaquettaire (y compris de l'aspirine).

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

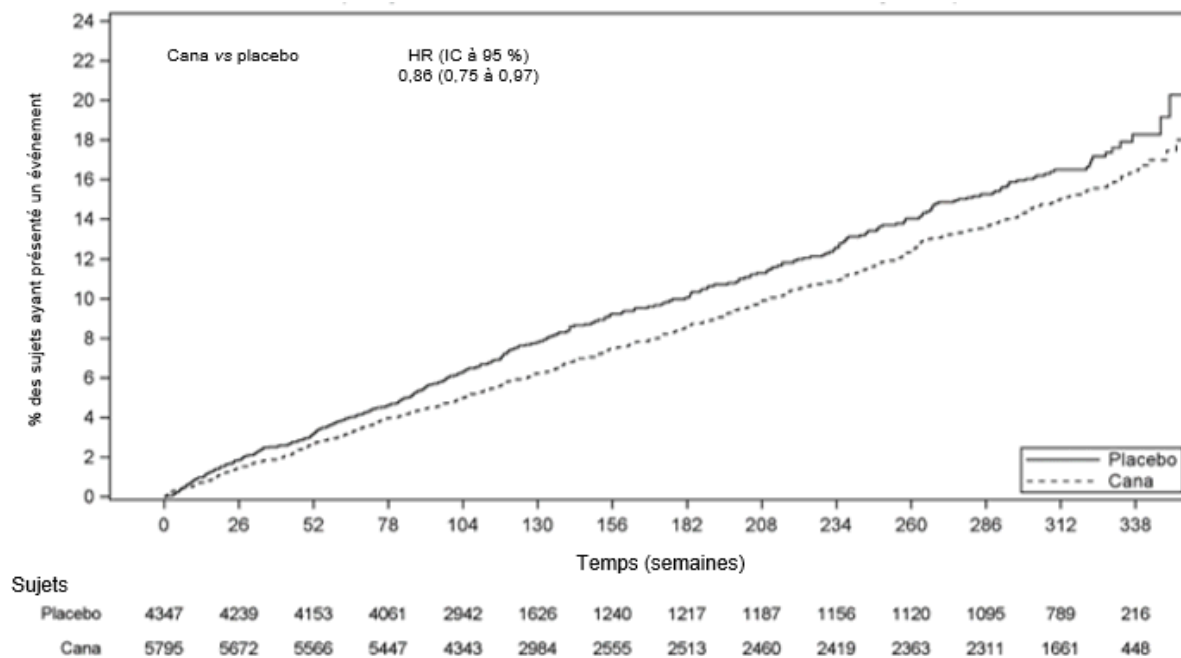


\* Valeur  $p$  (test bilatéral de la supériorité) = 0,0158

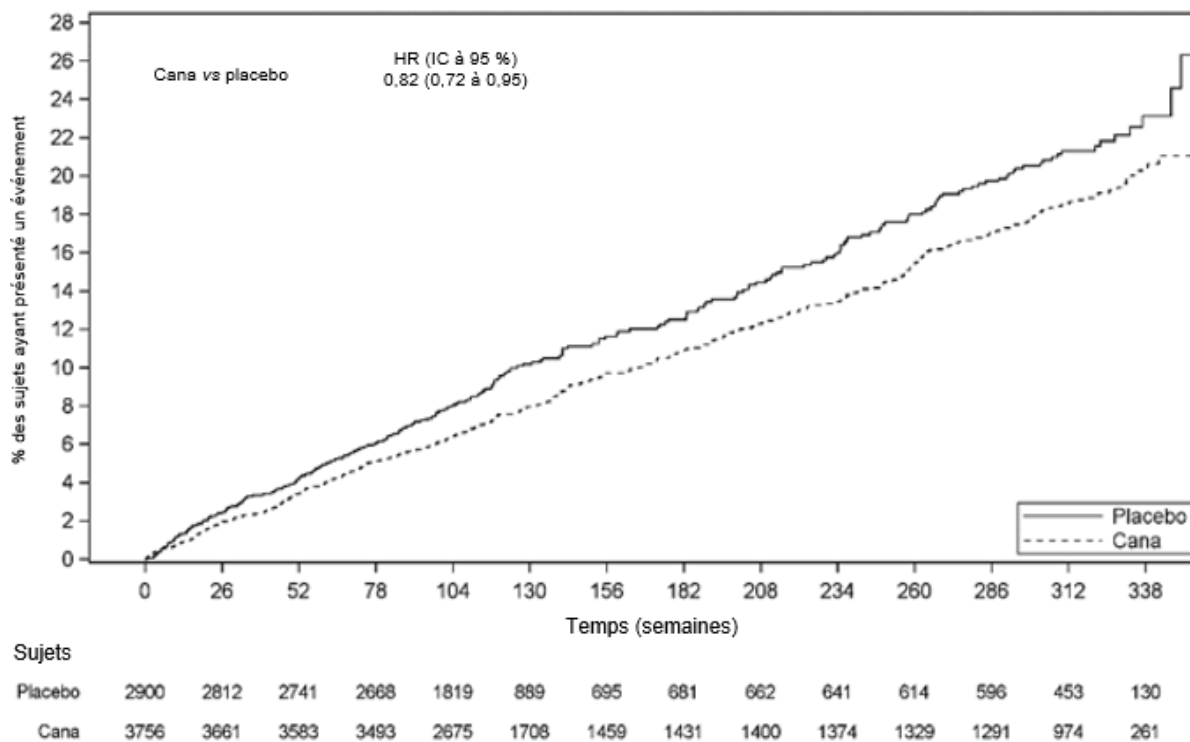
ÉCIM : événements cardiovasculaires indésirables majeurs

**Figure 6 : Effet du traitement par rapport aux événements cardiovasculaires (ensemble des études CANVAS et sujets atteints d'une maladie cardiovasculaire établie)**

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 7 et Figure 8).



**Figure 7 : Délai avant la première occurrence d'un ÉCIM (ensemble du programme CANVAS)**



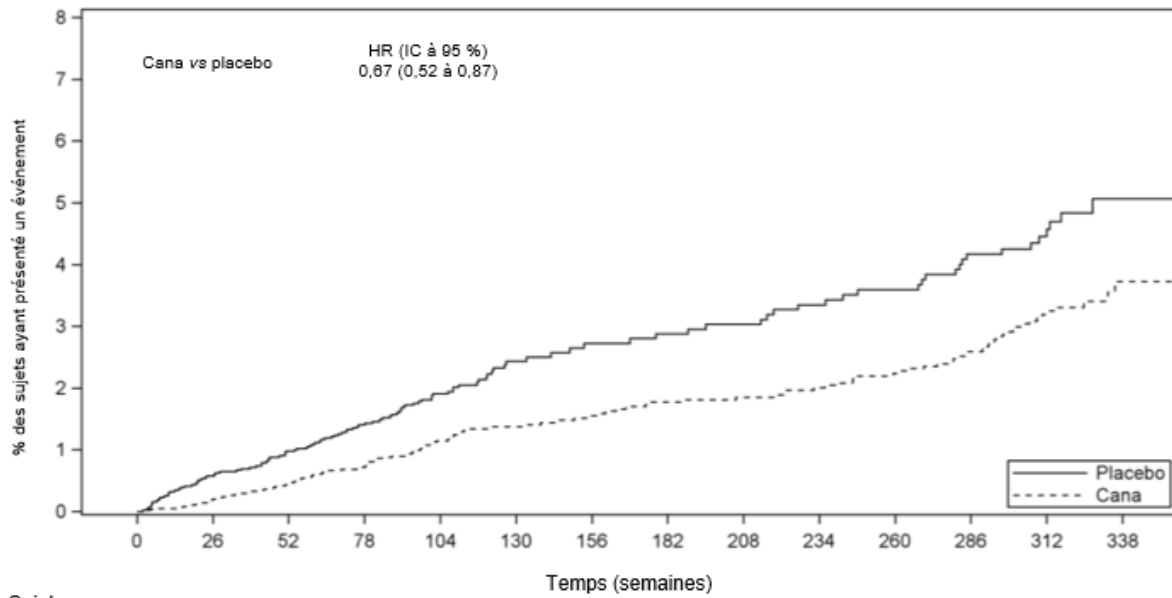
**Figure 8 : Délai avant la première occurrence d'un ÉCIM (sujets atteints d'une maladie cardiovasculaire établie)**

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

**Tableau 35 : Effet du traitement sur l'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque et sur le paramètre composite de décès d'origine cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque**

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

<sup>1</sup>  $p = 0,0021$ ; 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 9 : Délai avant la première hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque**

## Néphropathie diabétique

**Tableau 36 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant participé aux études cliniques sur la néphropathie diabétique**

N° d'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Participants à l'étude (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe (F/M* en %)
DNE3001	Étude multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles	Comprimés de canagliflozine à 100 mg ou placebo  Exposition moyenne au médicament à l'étude de 115 semaines	Total : 4 401  Comprimés de canagliflozine à 100 mg : 2 202  Placebo : 2 199	63 (30 à 89)	33,9/66,1

\* F/M = féminin/masculin

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

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

Dans l'étude CREDESCENCE, les sujets ont été assignés au hasard selon un rapport de 1:1 au traitement par comprimés de canagliflozine à 100 mg ou au placebo et stratifiés en fonction de la valeur du DFGe au départ à savoir : DFGe ≥ 30 et < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, DFGe ≥ 45 et < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et DFGe ≥ 60 et < 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Le traitement par canagliflozine à 100 mg était poursuivi jusqu'à l'instauration d'une dialyse ou jusqu'au moment d'une transplantation rénale.

Au total, 4 401 sujets ont été randomisés (2 199 assignés au hasard au groupe placebo et 2 202 au groupe comprimés de canagliflozine à 100 mg), suivis pendant une durée moyenne de 136 semaines et inclus dans l'analyse selon l'intention de traiter. Quatre des sujets randomisés n'ont pas reçu le médicament, ce qui a réduit le nombre de sujets pour les analyses sous traitement à 4 397 sujets (exposés pendant une période moyenne de 115 semaines). Les données sur le statut vital ont été obtenues pour 99,9 % des sujets participant à l'étude. La majorité (67 %) des sujets à l'étude s'identifiaient comme étant blancs, 20 % comme étant asiatiques et 5 % comme étant noirs; 32 % de l'ensemble des sujets étaient d'origine ethnique hispanique ou latino-américaine. L'âge moyen des patients était de 63 ans, et environ 66 % des patients étaient de sexe masculin.

Au début de l'étude, le taux moyen d'HbA<sub>1c</sub> était de 8,3 % (53,2 % des sujets avaient un taux initial d'HbA<sub>1c</sub> d'au moins 8 %) et le rapport albumine/créatinine urinaire médian de 104,75 mg/mmol. Les antihyperglycémiques (AH) le plus fréquemment utilisés au départ étaient

l'insuline (65,5 %), les biguanides (57,8 %) et les sulfonyles (28,8 %). Presque tous les sujets (99,9 %) étaient traités par un inhibiteur de l'ECA ou un ARA au moment de la répartition aléatoire. Au départ, environ 92 % des sujets recevaient un traitement cardiovasculaire (excluant les inhibiteurs de l'ECA et les ARA), environ 60 % prenaient un agent antithrombotique (y compris l'aspirine) et 69 %, des statines.

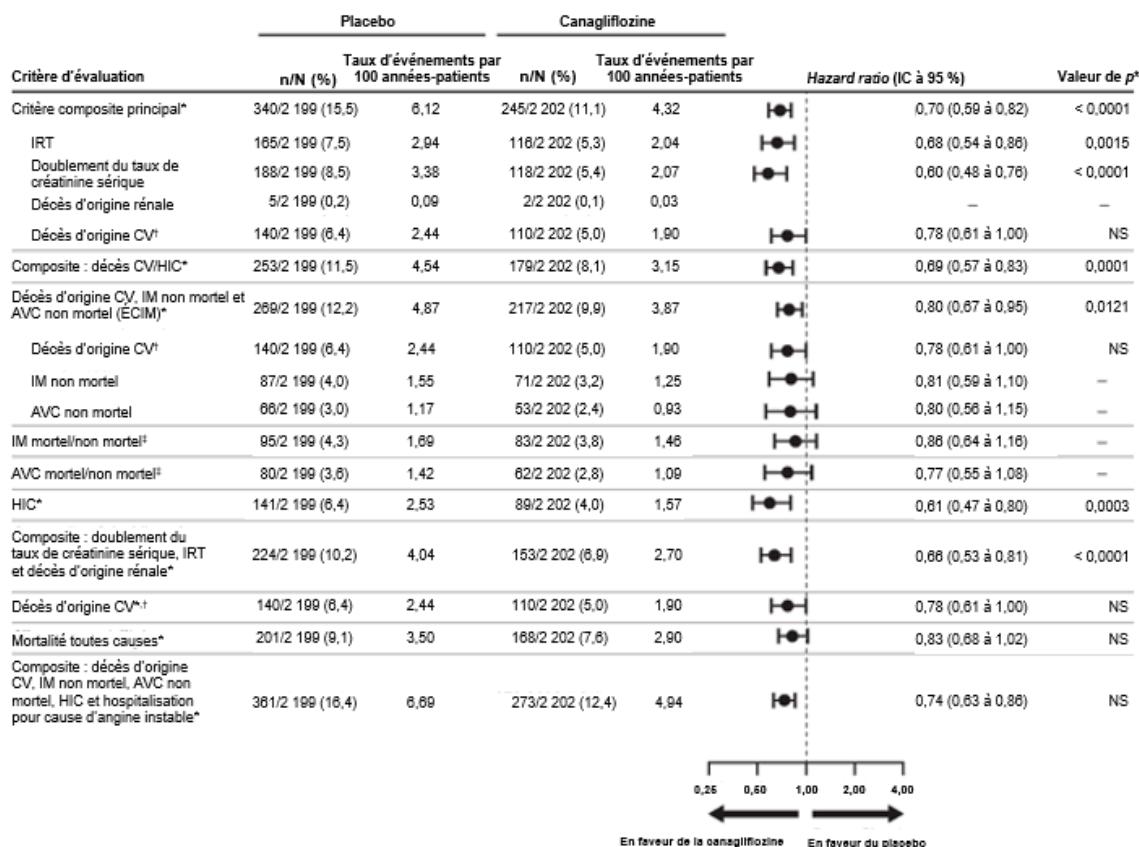
Le DFGe moyen au départ était de 56,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et environ 60 % des participants avaient un DFGe initial inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Les sujets étaient atteints de diabète depuis environ 16 ans en moyenne. Le pourcentage de sujets qui avaient déjà une maladie cardiovasculaire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

Le principal critère d'évaluation composite de l'étude CREDENCE comprenait le délai avant la première occurrence des événements suivants : IRT (définie par un DFGe inférieur à 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, l'instauration d'une dialyse à long terme ou une transplantation rénale), doublement du taux de créatinine sérique et décès d'origine rénale ou cardiovasculaire. Les comprimés de canagliflozine à 100 mg ont permis de réduire de manière significative le risque de première occurrence des événements du principal critère d'évaluation composite, soit l'IRT, le doublement du taux de créatinine sérique et le décès d'origine rénale ou cardiovasculaire [ $p < 0,0001$ ; HR : 0,70; IC à 95 % : 0,59 à 0,82] (voir les [Figure 10](#) et [Figure 11](#)). L'effet du traitement s'est traduit par une réduction de la progression vers l'IRT, du doublement de la créatinine sérique et des décès cardiovasculaires. Il y a eu peu de décès d'origine rénale pendant l'essai. De manière générale, l'efficacité des comprimés de canagliflozine à 100 mg quant au principal critère d'évaluation composite était constante parmi les principaux sous-groupes démographiques et pathologiques, y compris parmi un sous-groupe défini selon les 3 strates de DFGe.

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

Pour le critère d'évaluation principal comme pour les critères d'évaluation secondaires, le HR chez les sujets traités par comprimés de canagliflozine à 100 mg par rapport aux patients sous placebo ainsi que l'intervalle de confiance (IC) à 95 % associé ont été estimés au moyen d'un modèle stratifié de régression proportionnelle de Cox, avec le traitement comme variable explicative et stratifiés selon le DFGe au départ (DFGe  $\geq 30$  et  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, DFGe  $\geq 45$  et  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, DFGe  $\geq 60$  et  $< 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

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



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

Les composantes individuelles ne représentent pas une distribution du résultat composite, mais plutôt le nombre total de sujets ayant présenté un événement au cours de l'étude. \* Les tests des paramètres d'efficacité primaires et secondaires ont été effectués en utilisant un niveau alpha bilatéral de 0,022 et 0,038, respectivement.

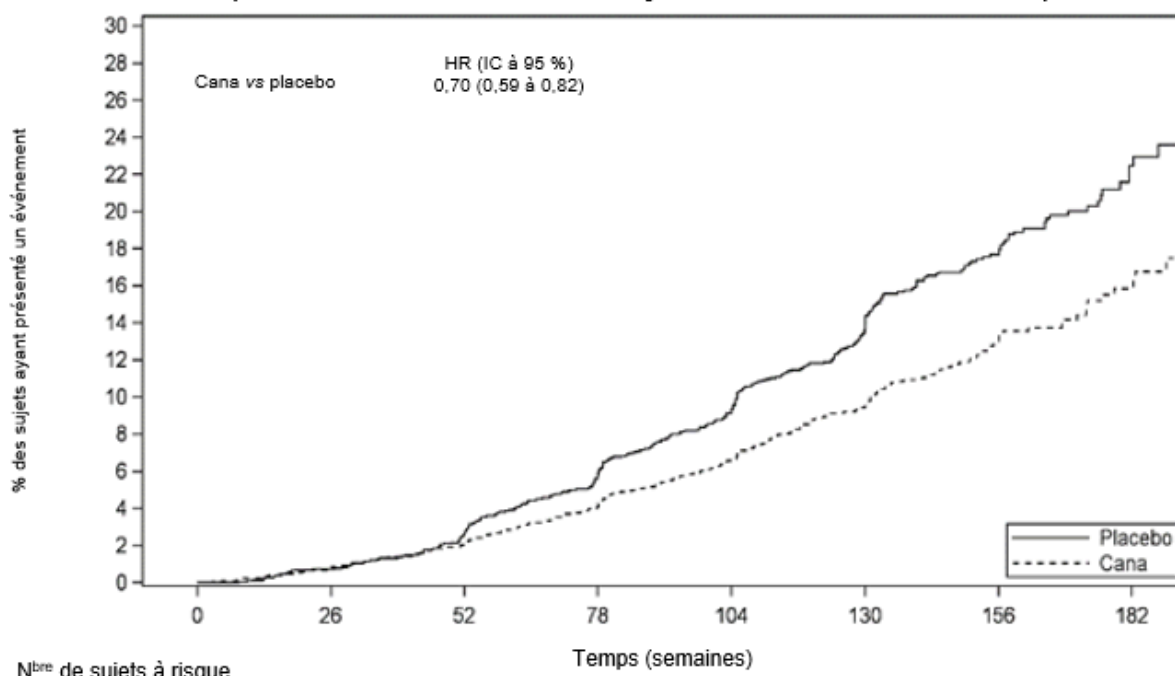
† Le décès d'origine CV est présenté à la fois comme une composante du principal critère d'évaluation composite, comme une composante des ECIM et comme critère d'évaluation secondaire ayant été soumis à une vérification formelle des hypothèses.

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

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

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

(Étude 28431754-DNE3001 : analyses selon l'intention de traiter)



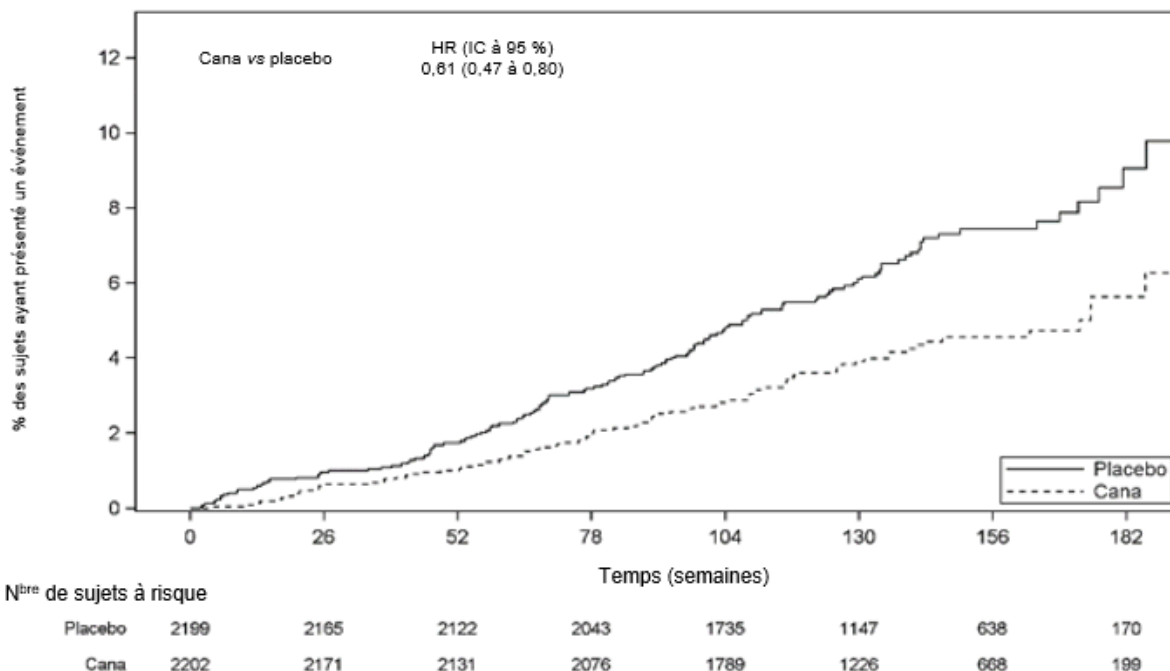
N<sup>bre</sup> de sujets à risque

	0	26	52	78	104	130	156	182
Placebo	2199	2178	2132	2047	1725	1129	621	170
Cana	2202	2181	2145	2081	1786	1211	646	196

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

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

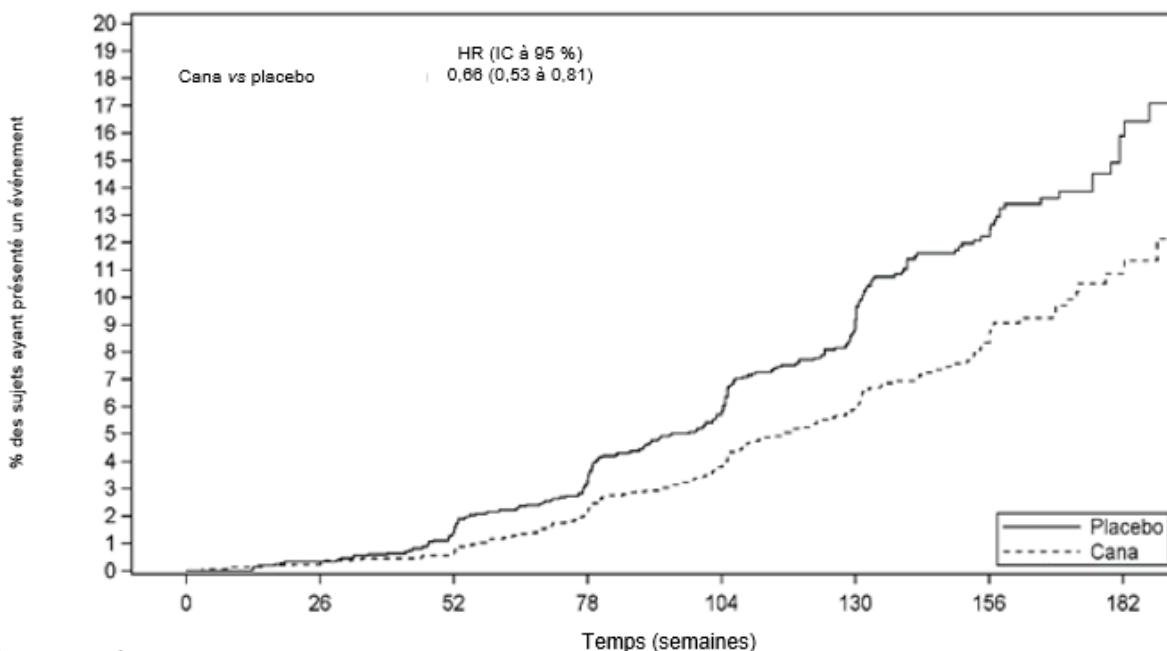
(Étude 28431754-DNE3001 : analyses selon l'intention de traiter)



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

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

(Étude 28431754-DNE3001 : analyses selon l'intention de traiter)



N<sup>bre</sup> de sujets à risque

Placebo	2199	2178	2131	2046	1724	1129	621	170
Cana	2202	2181	2144	2080	1786	1211	646	196

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

## 14.2 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité comparative à double insu, randomisée, à deux traitements, à deux périodes, à deux séquences, à dose orale unique, croisée d'AG-Canagliflozin, comprimés à 100 mg (Angita Pharma Inc.) et <sup>P</sup>Invokana®, comprimés à 100 mg (Janssen Inc.) a été menée chez des sujets humains, adultes, mâles, en bonne santé et dans des conditions à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité des 30 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

### TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Canagliflozine 1 × 100 mg Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	% Ratio des moyennes géométriques	90% Intervalle de confiance
AUC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	7421,12 7643,07 (23,94)	7369,79 7578,80 (23,49)	100,7	98,4 – 103,1
AUC <sub>Cl</sub> (ng·h/mL)	7600,01 7824,41 (23,84)	7530,76 7748,26 (23,92)	100,9	98,6 – 103,3
C <sub>max</sub> (ng/mL)	924,62 937,24 (16,19)	979,52 1004,38 (22,03)	94,4	88,1 – 101,1
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	4,00 (3,00 – 5,00)	4,00 (0,67 – 5,00)		

Canagliflozine 1 × 100 mg Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	% Ratio des moyennes géométriques	90% Intervalle de confiance
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	8,50 (16,20)	8,01 (14,30)		

<sup>1</sup> AG-Canagliflozin (canagliflozine) comprimés à 100 mg (Angita Pharma Inc.)

<sup>2</sup> PrInvokana® (canagliflozine) comprimés à 100 mg (Janssen Inc.)

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement

<sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement

Une étude de biodisponibilité comparative à double insu, randomisée, à deux traitements, à deux périodes, à deux séquences, à dose orale unique, croisée d'AG-Canagliflozin, comprimés à 300 mg (Angita Pharma Inc.) et PrInvokana®, comprimés à 300 mg (Janssen Inc.) a été menée chez des sujets humains, adultes, mâles, en bonne santé et dans des conditions à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité des 27 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

#### TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Canagliflozine 1 × 300 mg Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	% Ratio des moyennes géométriques	90% Intervalle de confiance
AUC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	25165,20 25629,87 (19,01)	23113,83 23849,77 (23,34)	108,9	103,0 – 115,1
AUC <sub>Cl</sub> (ng·h/mL)	25430,15 25887,34 (18,79)	23404,82 24133,76 (23,13)	108,7	102,9 – 114,8
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2154,00 2254,33 (30,71)	2256,71 2354,02 (25,88)	95,4	84,7 – 107,6
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	6,50 (1,00 – 12,00)	6,50 (3,00 – 12,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	9,17 (18,31)	9,18 (23,65)		

<sup>1</sup> AG-Canagliflozin (canagliflozine) comprimés à 300 mg (Angita Pharma Inc.)

<sup>2</sup> PrInvokana® (canagliflozine) comprimés à 300 mg (Janssen Inc.)

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement

<sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Toxicologie générale :** 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 l'incidence 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 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** : La cancérogénicité 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 l'incidence 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.

**Génotoxicité** : 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.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement** : 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.

Lorsqu'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.

**Toxicité chez les jeunes animaux** : 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 pyéliquiques 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 pyéliquiques 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.

## 17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. PrINVOKANA® (comprimés de canagliflozine, 100 mg et 300 mg), numéro de contrôle de la présentation 280099, Monographie de produit, Janssen Inc. (11 mars 2024)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### PrAG-Canagliflozin Comprimés de canagliflozine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **AG-Canagliflozin** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**AG-Canagliflozin**.

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Acidocétose diabétique

- Une acidocétose diabétique peut survenir pendant ou après avoir arrêté un traitement par AG-Canagliflozin. 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, avec un taux de sucre (glucose) sanguin normal ou élevé, traités par AG-Canagliflozin ou par d'autres inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2).
- **Obtenez immédiatement des soins médicaux et arrêtez immédiatement AG-Canagliflozin** si l'un des symptômes suivants se manifeste (même avec des taux de glucose sanguin normaux) : difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleurs à l'estomac, perte d'appétit, confusion, grande soif, sensation de fatigue ou de somnolence inhabituelle, odeur sucrée de l'haleine, goût sucré ou métallique dans la bouche, ou odeur différente de l'urine ou de la transpiration.
- Si vous êtes atteint d'une maladie rénale liée au diabète, le risque d'avoir une acidocétose diabétique pendant le traitement par **AG-Canagliflozin** pourrait être plus élevé.
- NE prenez PAS AG-Canagliflozin 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

- AG-Canagliflozin 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 nerveuse 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. Si vous présentez tout signe ou symptôme de ces complications, votre professionnel de la santé pourrait décider de vous faire cesser la prise d'AG-Canagliflozin. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir comment bien prendre soin de vos pieds et maintenir une hydratation adéquate.

### **Pour quoi AG-Canagliflozin est-il utilisé?**

AG-Canagliflozin 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. AG-Canagliflozin peut être administré :

- seul, aux patients qui ne peuvent pas prendre de la metformine;
- avec de la metformine;
- avec une sulfonurée;
- avec de la metformine et une sulfonurée;
- avec de la metformine et de la pioglitazone;
- avec de la metformine et de la sitagliptine; ou
- avec de l'insuline (avec ou sans metformine).

AG-Canagliflozin peut également être utilisé en association avec un régime alimentaire et de l'exercice physique si vous êtes atteint de diabète de type 2 et :

- avez un risque cardiovasculaire accru, c'est-à-dire que vous avez ou pouvez présenter des problèmes de santé dus à votre cœur et à vos vaisseaux sanguins. AG-Canagliflozin peut être utilisé pour réduire votre risque de mourir d'événements liés à votre cœur ou à vos vaisseaux sanguins. Il peut aussi réduire votre risque de faire une crise cardiaque ou d'avoir un accident vasculaire cérébral.
- avez une maladie rénale liée au diabète, c'est-à-dire que le diabète a abîmé vos reins. AG-Canagliflozin peut être utilisé pour réduire le risque que votre fonction rénale se détériore au point que vos reins ne fonctionnent plus et que vous ayez besoin d'une dialyse. De plus, AG-Canagliflozin peut réduire le risque de décès lié à votre cœur et vos vaisseaux sanguins.

### **Comment AG-Canagliflozin agit-il?**

AG-Canagliflozin fait partie d'un groupe de médicaments appelés inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Il 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.

### **Quels sont les ingrédients dans AG-Canagliflozin?**

Ingrédient médicamenteux : canagliflozine

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, lactose anhydre, lauryl sulfate de sodium, stéarate de magnésium, talc et triacétine. Les comprimés à 100 mg contiennent aussi de l'oxyde de fer jaune.

### **AG-Canagliflozin est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

**Comprimés à 100 mg** : de couleur jaune, en forme de capsule, biconvexes, comprimés pelliculés, gravés en creux avec l'inscription « 100 » sur un côté et « CA » de l'autre.

**Comprimés à 300 mg** : blanc à blanc cassé, en forme de capsule, biconvexes, comprimés pelliculés, gravés en creux avec l'inscription « 300 » sur un côté et « CA » de l'autre.

**Ne prenez pas AG-Canagliflozin si :**

- vous êtes allergique à la canagliflozine ou à tout autre ingrédient d'AG-Canagliflozin;
- vous êtes atteint de diabète de type 1 (votre corps ne produit pas d'insuline);
- vous êtes atteint ou avez des antécédents d'acidocétose diabétique, soit une complication du diabète;
- vous êtes sous dialyse.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre AG-Canagliflozin, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- **si vous présentez une des conditions suivantes :**
  - problèmes de foie;
  - problèmes cardiaques;
  - intolérance à certains sucres du lait. Les comprimés AG-Canagliflozin contiennent du lactose.
  - grossesse ou projet de grossesse. AG-Canagliflozin ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. On ne sait pas si AG-Canagliflozin peut nuire au bébé à naître;
  - allaitement. AG-Canagliflozin ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement;
  - tension artérielle basse (hypotension) ou antécédents d'hypotension;
  - infections urinaires fréquentes.
- si vous prenez tout médicament énuméré dans la section sur les interactions médicamenteuses ci-dessous (voir **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec AG-Canagliflozin**).
- **si vous présentez des facteurs de risque de développer une acidocétose diabétique, à savoir :**
  - vous êtes déshydraté ou présentez des vomissements, diarrhées ou transpiration excessifs;
  - vous suivez un régime très faible en glucides;
  - vous jeûnez depuis un certain temps;
  - vous mangez moins ou avez changé votre régime alimentaire;
  - vous buvez beaucoup d'alcool;
  - vous avez / avez eu des problèmes de pancréas, y compris pancréatite ou chirurgie 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 besoin d'une intervention qui nécessite de longues périodes de jeûne;
  - vous avez une maladie aiguë;
  - vous recevez soudainement des doses réduites d'insuline;
  - vous êtes atteint d'une maladie rénale liée au diabète;
  - 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 êtes atteint d'une maladie cardiaque ou présentez des risques de maladie cardiaque;
  - vous avez déjà eu un blocage ou un rétrécissement des vaisseaux sanguins, habituellement dans les jambes;
  - vous avez des lésions touchant les nerfs (neuropathie) des jambes;
  - vous avez déjà eu des ulcères ou des plaies au pied en raison du diabète;
  - vous avez une infection à un membre inférieur;
  - vous êtes déshydraté.

### **Autres mises en garde à connaître :**

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

L'utilisation d'AG-Canagliflozin n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

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

Vous pourriez présenter plus d'effets secondaires avec AG-Canagliflozin.

### **Consultations et examens**

Vous aurez des visites régulières avec votre professionnel de la santé avant et pendant votre traitement par AG-Canagliflozin 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 AG-Canagliflozin.
- le fonctionnement de vos reins;
- le taux de corps gras (graisses) dans votre sang;
- le nombre de globules rouges dans votre sang;
- le taux de potassium dans votre sang;
- le taux de cétones dans le sang ou l'urine. Les cétones sont des éléments chimiques que votre foie produit lorsqu'il dégrade la masse grasseuse pour fournir de l'énergie.
- le taux de lithium dans votre sang.

### **Fractures osseuses**

Prendre AG-Canagliflozin augmente le risque de se fracturer un os. Discutez avec votre professionnel de la santé des facteurs qui pourraient augmenter votre risque de fracture osseuse.

### **Interventions chirurgicales et maladies**

Informez votre professionnel de la santé si vous :

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

## Arrêt du traitement

- Votre professionnel de la santé pourrait arrêter temporairement votre traitement par AG-Canagliflozin :
  - avant et après certains types d'interventions chirurgicales ou d'interventions associées à de longues périodes de jeûne. Votre professionnel de la santé pourrait arrêter votre traitement au moins trois jours avant ces interventions; ou
  - si vous êtes hospitalisé pour une infection grave ou une maladie grave.

Si votre traitement par AG-Canagliflozin 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 **AG-Canagliflozin**.

## Conduite de véhicules et utilisation de machines

AG-Canagliflozin peut causer des étourdissements ou 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 toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.**

## Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec AG-Canagliflozin :

- 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;
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), utilisés pour traiter l'hypertension artérielle;
- l'insuline ou une sulfonurée (comme du glimépiride, du gliclazide ou du glyburide) utilisées pour contrôler le taux de sucre dans le sang;
- la carbamazépine, la phénytoïne ou le phénobarbital, utilisés pour traiter les crises convulsives;
- les barbituriques, utilisés comme sédatifs ou somnifères;
- l'éfavirenz ou le ritonavir, utilisés pour traiter l'infection par le VIH;
- la rifampicine, un antibiotique utilisé pour traiter les infections bactériennes comme la tuberculose;
- le lithium, utilisé pour traiter le trouble bipolaire;
- le millepertuis commun, une plante utilisée pour traiter la dépression.

## Comment prendre AG-Canagliflozin :

- Prendre exactement comme indiqué par votre professionnel de la santé. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.
- **Prendre une fois par jour** avec ou sans aliments. Il est préférable de prendre AG-Canagliflozin avant le premier repas de la journée et à la même heure chaque jour.

- Avalez le ou les comprimé(s) entier(s), avec de l'eau.
- Continuez à prendre AG-Canagliflozin aussi longtemps que vous l'a indiqué votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé pourrait arrêter temporairement votre traitement par AG-Canagliflozin pendant au moins trois jours avant :
  - une intervention chirurgicale majeure;
  - des interventions associées à de longues périodes de jeûne.

Votre professionnel de la santé peut vous prescrire AG-Canagliflozin seul ou associé à un autre médicament.

### **Dose habituelle :**

Adultes : un comprimé à 100 mg chaque jour.

Votre professionnel de la santé pourra porter la dose à 300 mg une fois par jour si nécessaire.

### **Surdosage :**

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

### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre une dose d'AG-Canagliflozin, faites-le dès que vous vous en apercevez. Toutefois, s'il est presque le moment de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et suivez votre horaire habituel.

Ne prenez pas deux doses le même jour pour remplacer une dose oubliée.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AG-Canagliflozin?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez AG-Canagliflozin. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, aviser votre professionnel de la santé.

- Changements dans les habitudes urinaires comme le fait :
  - d'uriner plus souvent ou en plus grande quantité
  - de ressentir un besoin urgent d'uriner
  - d'avoir besoin d'uriner la nuit
- Nausées
- Sensation de soif

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez un professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COURANT</b>			
<b>Infection vaginale aux levures</b> : odeur vaginale, pertes vaginales blanches ou jaunâtres et / ou démangeaisons.		✓	
<b>Hypoglycémie</b> (faible taux de sucre dans le sang), <b>particulièrement si vous prenez aussi une sulfonylurée ou de l'insuline</b> : tremblements, transpiration, pâleur, fréquence cardiaque rapide, modification de la vision, faim, maux de tête et changement d'humeur, sensation d'anxiété ou de confusion.		✓	
<b>COURANT</b>			
<b>Balanite</b> (infection aux levures du pénis) : rougeur, enflure et démangeaisons du gland du pénis, pertes épaisses et grumeleuses sous le prépuce, odeur désagréable, difficulté à rétracter le prépuce, douleur à la miction ou durant un rapport sexuel.		✓	
<b>Infection urinaire</b> : sensation de brûlure lorsque vous urinez, douleur pelvienne, ou douleur dans le milieu du dos ou besoin plus fréquent d'uriner.		✓	
<b>Constipation</b>	✓		
<b>Fracture des os</b> (os cassé)		✓	
<b>Ulcère cutané</b> (une déchirure ou une plaie sur la peau avec dégradation du tissu) <b>principalement dans la partie inférieure des jambes</b> : 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 COURANT</b>			
<b>Ischémie périphérique</b> (blocage ou rétrécissement des vaisseaux sanguins) : douleur à la jambe en marchant qui s'atténue au repos. Mauvaise circulation, peau froide,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez un professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
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>Déshydratation</b> (manque d'eau dans le corps) : sensation de grande soif, faiblesse ou fatigue, faible quantité d'urine ou absence d'urine et / ou fréquence cardiaque rapide; peut provenir de nausées, vomissements et / ou diarrhée ou du fait de ne pas boire assez de liquide.		✓	
<b>Hypotension</b> (tension artérielle basse) : étourdissement, évanouissement ou sensation de tête légère; peut se produire quand on se lève de la position couchée ou assise.		✓	
<b>Éruption cutanée ou urticaire</b>			✓
<b>Problèmes aux reins</b> : nausées, vomissements, diarrhée; crampes musculaires; enflure des jambes, des chevilles, des pieds, du visage et / ou des mains; essoufflement dû à un excès de liquide dans les poumons; fait d'uriner plus souvent ou en plus grande quantité que d'habitude, avec une urine pâle; ou fait d'uriner moins souvent ou en plus petite quantité que d'habitude, avec une urine foncée.		✓	
<b>RARE</b>			
<b>Hypoglycémie</b> (faible taux de sucre dans le sang) <b>grave, particulièrement si utilisé avec de l'insuline ou une sulfonylurée</b> : désorientation, perte de connaissance, crises convulsives.			✓
<b>Acidocétose diabétique</b> (lorsque votre corps produit un taux élevé d'acides sanguins appelés cétones) : difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleur à l'estomac, perte d'appétit, confusion, sensation de grande soif, sensation de fatigue inhabituelle, odeur sucrée de l'haleine, goût sucré ou métallique dans la bouche, ou odeur différente de l'urine ou de la			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez un professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
transpiration.			
<b>Réaction anaphylactique</b> (réaction allergique grave) : enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, qui peut entraîner de la difficulté à respirer ou à avaler.			✓
<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</b> (infection grave qui s'étend des voies urinaires à l'ensemble du corps) : fièvre ou température corporelle basse, respiration rapide, frissons, battements rapides du cœur, douleur en urinant, difficulté à uriner, besoin fréquent d'uriner.			✓
<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) : douleur intense à l'estomac qui dure et empire en position couchée, nausées, vomissements.		✓	
<b>Gangrène de Fournier</b> (infection grave des tissus mous de l'aîne) : douleur ou sensibilité, rougeur de la peau, ou enflure de la région génitale ou périnéale, avec ou sans fièvre, ou sensation de grande faiblesse, de fatigue ou d'inconfort.			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations 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 à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations 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 courriel, ou par télécopieur;

ou

- 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.

**Entreposage :**

- Conserver à température ambiante, 15-30 °C.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne prenez pas AG-Canagliflozin 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.

**Pour en savoir davantage au sujet d'AG-Canagliflozin :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. 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>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-450-449-9272.

Le présent feuillet a été rédigé par :

Angita Pharma Inc.  
1310 rue Nobel  
Boucherville, Québec  
J4B 5H3, Canada

Dernière révision : 02 janvier 2026