

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Invokana 100 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine, équivalent à 100 mg de canagliflozine.

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé contient 39,2 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé jaune, en forme de gélule, d'environ 11 mm de longueur, à libération immédiate et pelliculé, avec l'inscription « CFZ » sur une face et « 100 » sur l'autre face.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Invokana est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique :

En monothérapie

Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.

En association

En association à d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale de canagliflozine recommandée est de 100 mg une fois par jour. Chez les patients qui tolèrent la dose de 100 mg de canagliflozine une fois par jour, dont le DFGe est  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou la ClCr  $\geq 60$  mL/min et qui nécessitent un contrôle glycémique plus étroit, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour par voie orale (voir ci-dessous et rubrique 4.4).

Des précautions doivent être prises lors de l'augmentation de la dose chez les patients âgés de 75 ans et plus, les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, ou les autres patients pour lesquels la diurèse initiale induite par la canagliflozine présente un risque (voir rubrique 4.4). Chez les patients présentant des signes de déplétion volémique, il est recommandé de corriger cet état avant l'instauration du traitement par la canagliflozine (voir rubrique 4.4).

Lorsque la canagliflozine est utilisée en association à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (par exemple les sulfamides hypoglycémifiants), une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.5 et 4.8).

#### Patients âgés ( $\geq 65$ ans)

La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en compte (voir rubrique 4.4).

#### Patients atteints d'insuffisance rénale

Chez les patients avec un DFGe compris entre 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et < 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr comprise entre 60 mL/min et < 90 mL/min, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

La canagliflozine ne doit pas être initiée chez les patients avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr < 60 mL/min. Chez les patients qui tolèrent bien la canagliflozine et dont le DFGe ou la ClCr passe de façon persistante sous le seuil de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou 60 mL/min, la dose de canagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 100 mg par jour. Le traitement par la canagliflozine doit être arrêté si, de façon persistante, le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou la ClCr est inférieure à 45 mL/min (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

La canagliflozine ne doit pas être administrée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou les patients sous dialyse, en raison d'un manque d'efficacité attendue chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Patients atteints d'insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

La canagliflozine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la canagliflozine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Voie orale.

Invokana doit être pris par voie orale une fois par jour, de préférence avant le premier repas de la journée. Les comprimés doivent être avalés entiers.

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que le patient s'en souvient ; cependant, aucune dose double ne doit être prise le même jour.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### Généralités

Invokana n'a pas été étudié chez les patients présentant un diabète de type 1 et son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Invokana ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique car il n'est pas efficace dans cette indication.

### Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale

L'efficacité de la canagliflozine dépend de la fonction rénale : l'efficacité est moindre chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et probablement absente chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

Chez les patients avec un DFG<sub>e</sub> < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr < 60 mL/min, une incidence plus élevée d'effets indésirables liée à une déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension) a été rapportée, particulièrement avec la dose de 300 mg. En outre, chez ces patients, d'avantage d'événements de type hyperkaliémie et des augmentations plus importantes de la créatininémie et de l'urémie (BUN) ont été observés (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, la dose de canagliflozine doit être limitée à 100 mg une fois par jour chez les patients avec un DFG<sub>e</sub> < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr < 60 mL/min et la canagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients avec un DFG<sub>e</sub> < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr < 45 mL/min (voir rubrique 4.2). La canagliflozine n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG<sub>e</sub> < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou ClCr < 30 mL/min) ou d'IRT.

Un suivi de la fonction rénale est recommandé comme suit:

- Avant l'instauration du traitement par la canagliflozine, puis au moins une fois par an par la suite (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2)
- Avant l'instauration de traitements médicamenteux concomitants susceptibles de diminuer la fonction rénale, puis régulièrement ensuite
- Au moins 2 à 4 fois par an dans le cas d'une fonction rénale proche de l'insuffisance rénale modérée. Si la fonction rénale passe de façon persistante en-dessous d'un DFG<sub>e</sub> de 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr < 45 mL/min, le traitement par la canagliflozine devra être arrêté.

### Utilisation chez les patients présentant un risque d'effets indésirables liés à une déplétion volémique

En raison de son mécanisme d'action (augmentation de l'excrétion urinaire du glucose), la canagliflozine induit une diurèse osmotique, qui peut réduire le volume intravasculaire et diminuer la pression artérielle (voir rubrique 5.1). Dans les études cliniques contrôlées de la canagliflozine, les augmentations des effets indésirables liés à une déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique ou hypotension) ont été plus fréquentes à la dose de 300 mg et se sont produites plus fréquemment au cours des trois premiers mois (voir rubrique 4.8).

Il faut être prudent chez les patients pour lesquels une baisse de la pression artérielle induite par la canagliflozine pourrait présenter un risque, tels que les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, les patients avec un DFG<sub>e</sub> < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, les patients sous traitement anti-hypertenseur avec antécédent d'hypotension, les patients sous diurétiques, ou les patients âgés (≥ 65 ans) (voir rubriques 4.2 et 4.8).

En raison de la déplétion volémique, des diminutions moyennes généralement faibles du DFG<sub>e</sub> ont été observées au cours des 6 premières semaines suivant l'instauration du traitement par la canagliflozine. Chez les patients mentionnés ci-dessus, susceptibles de présenter des diminutions plus importantes du

volume intravasculaire, on a parfois observé des diminutions plus importantes du DFGe (> 30 %), qui se sont ensuite améliorées et ont peu fréquemment nécessité l'interruption du traitement par la canagliflozine (voir rubrique 4.8).

Il est conseillé aux patients de signaler les symptômes liés à une déplétion volémique.

La canagliflozine n'est pas recommandée chez les patients traités par diurétiques de l'anse (voir rubrique 4.5) ou qui ont une déplétion volémique, par exemple à cause d'une maladie aiguë (comme une maladie gastro-intestinale).

Pour les patients recevant de la canagliflozine, en cas de pathologies intercurrentes pouvant entraîner une déplétion volémique (comme une maladie gastro-intestinale), une surveillance attentive de la volémie (par exemple, examen clinique, mesures de la pression artérielle, bilans biologiques incluant la mesure de la fonction rénale) et du bilan sanguin électrolytique est recommandée. Lorsqu'un patient développe une déplétion volémique sous canagliflozine, l'arrêt temporaire du traitement par la canagliflozine peut être envisagé jusqu'à la correction de cet état. En cas d'arrêt du traitement, il convient de surveiller plus souvent la glycémie.

### Acidocétose diabétique

De rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), incluant des cas menaçant le pronostic vital, ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT2, dont la canagliflozine, au cours des essais cliniques et après commercialisation. Dans certains cas, la symptomatologie était atypique avec une augmentation seulement modérée de la glycémie, inférieure à 14 mmol/L (250 mg/dL). On ne sait pas si le risque de survenue d'une ACD est plus élevé avec des doses plus fortes de canagliflozine.

Le risque d'acidocétose diabétique doit être envisagé en présence de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleur abdominale, soif excessive, difficultés à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. En cas d'apparition de ces symptômes, une acidocétose doit immédiatement être recherchée, quelle que soit la glycémie du patient.

Chez les patients chez lesquels une ACD est suspectée ou a été diagnostiquée, le traitement par canagliflozine doit immédiatement être arrêté.

Le traitement doit être interrompu chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales majeures ou des maladies aiguës graves. Dans ces deux situations, le traitement par canagliflozine peut être repris après stabilisation de l'état de santé du patient.

Avant d'instaurer un traitement par canagliflozine, les antécédents du patient pouvant prédisposer à l'acidocétose doivent être pris en considération.

Les patients susceptibles de présenter un risque accru d'ACD incluent les patients avec une faible réserve fonctionnelle de cellules bêta (par exemple les patients atteints de diabète de type 2 ayant un faible taux de peptide C ou atteints de diabète auto-immun latent de l'adulte (LADA) ou les patients avec un antécédent de pancréatite), les patients avec des affections entraînant une diminution de la prise alimentaire ou une déshydratation sévère, les patients pour lesquels les doses d'insuline sont réduites et les patients ayant des besoins accrus en insuline en raison d'une maladie aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'une consommation excessive d'alcool. Les inhibiteurs du SGLT2 doivent être utilisés avec prudence chez ces patients.

La reprise d'un traitement par inhibiteur du SGLT2 chez les patients avec un antécédent d'ACD au cours d'un traitement par inhibiteur du SGLT2 n'est pas recommandée, à moins qu'un autre facteur déclenchant ait pu être clairement identifié et corrigé.

La sécurité et l'efficacité de la canagliflozine chez les patients atteints de diabète de type 1 n'ont pas été établies et la canagliflozine ne doit pas être utilisée pour le traitement de patients atteints de diabète de type 1. Les données limitées issues des essais cliniques suggèrent que l'ACD survient fréquemment lorsque des patients atteints de diabète de type 1 sont traités par des inhibiteurs du SGLT2.

### Hématocrite élevé

Une élévation de l'hématocrite a été observée avec le traitement par canagliflozine (voir rubrique 4.8) ; par conséquent, la prudence est recommandée chez les patients ayant déjà un hématocrite élevé.

### Patients âgés ( $\geq 65$ ans)

Les patients âgés peuvent avoir un risque accru de déplétion volémique, sont plus susceptibles d'être traités par des diurétiques et de présenter une insuffisance rénale. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, on a observé une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension). De plus, des diminutions plus importantes du DFGe ont été rapportées chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 4.8).

### Infections mycosiques génitales

L'apparition de candidoses vulvovaginales chez les femmes et de balanites ou de balanoposthites chez les hommes a été rapportée dans les études cliniques, du fait de l'inhibition des co-transporteurs de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) entraînant une augmentation de l'excrétion urinaire de glucose (voir rubrique 4.8). Les hommes et les femmes ayant des antécédents d'infections mycosiques génitales ont été plus susceptibles de développer une infection. Les balanites ou les balanoposthites sont principalement apparues chez des hommes non circoncis. Dans de rares cas, des phimosis ont été rapportés, ayant parfois nécessité une circoncision. La majorité des infections mycosiques génitales ont été traitées avec des traitements antifongiques topiques, prescrits par un professionnel de santé ou auto-administrés, tout en poursuivant le traitement par Invokana.

### Insuffisance cardiaque

L'expérience est limitée chez les patients de classe III selon la NYHA (classification de la New York Heart Association) ; par ailleurs, la canagliflozine n'a fait l'objet d'aucune étude clinique chez des patients de classe IV selon la NYHA.

### Bilan urinaire

En raison de son mécanisme d'action, les patients prenant de la canagliflozine auront un test de glucose urinaire positif.

### Intolérance au lactose

Les comprimés contiennent du lactose. Les patients atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp, ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Interactions pharmacodynamiques

#### Diurétiques

La canagliflozine peut majorer l'effet des diurétiques et peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension (voir rubrique 4.4).

#### Insuline et sécrétagogues de l'insuline

L'insuline et les sécrétagogues de l'insuline, comme les sulfamides hypoglycémiantes, peuvent entraîner une hypoglycémie. Par conséquent, une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en association avec la canagliflozine (voir rubriques 4.2 et 4.8).

## Interactions pharmacocinétiques

### Effet des autres médicaments sur la canagliflozine

Le métabolisme de la canagliflozine s'effectue principalement via la glucuronidation médiée par l'UDP glucuronosyl transférase 1A9 (UGT1A9) et 2B4 (UGT2B4). La canagliflozine est transportée par la glycoprotéine P (P-gp) et la BCRP (Breast Cancer Resistance Protein).

Les inducteurs enzymatiques (comme le millepertuis [*Hypericum perforatum*], la rifampicine, les barbituriques, la phénytoïne, la carbamazépine, le ritonavir, l'éfavirenz) sont susceptibles de diminuer l'exposition à la canagliflozine.

Après la co-administration de canagliflozine et de rifampicine (un inducteur de différents transporteurs actifs et d'enzymes métabolisant les médicaments), des diminutions de respectivement 51 % et 28 % de l'exposition systémique à la canagliflozine (ASC) et de la concentration maximale ( $C_{max}$ ) ont été observées. Ces diminutions d'exposition à la canagliflozine peuvent diminuer son efficacité.

En cas d'administration concomitante d'un médicament inducteur de ces protéines de transport et de ces enzymes UGT avec la canagliflozine, il convient d'instaurer une surveillance du contrôle glycémique pour évaluer la réponse à la canagliflozine. En cas d'administration concomitante d'un médicament inducteur de ces enzymes UGT avec la canagliflozine, il peut être envisagé d'augmenter la dose à 300 mg une fois par jour chez les patients qui tolèrent 100 mg de canagliflozine une fois par jour, avec un DFG<sub>e</sub>  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr  $\geq 60$  mL/min, et qui nécessitent un contrôle glycémique renforcé. Chez les patients avec un DFG<sub>e</sub> compris entre 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr comprise entre 45 mL/min et  $< 60$  mL/min traités de manière concomitante par canagliflozine 100 mg et par un inducteur d'enzyme UGT, nécessitant un contrôle glycémique renforcé, d'autres thérapies hypoglycémiantes doivent être envisagées (voir rubrique 4.2 et 4.4).

La cholestyramine peut potentiellement réduire l'exposition à la canagliflozine. La canagliflozine doit être prise 1 heure avant ou 4-6 heures après l'administration d'un chélateur de l'acide biliaire afin de minimiser les interférences possibles avec son absorption.

Des études d'interaction suggèrent que la pharmacocinétique de la canagliflozine n'est pas altérée par la metformine, l'hydrochlorothiazide, les contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et lévonorgestrel), la ciclosporine et/ou le probénécide.

### Effets de la canagliflozine sur les autres médicaments

**Digoxine** : L'association de canagliflozine à 300 mg une fois par jour pendant 7 jours à une dose unique de 0,5 mg de digoxine, suivie de 0,25 mg par jour pendant 6 jours, a entraîné une augmentation de 20 % de l'ASC et une augmentation de 36 % de la  $C_{max}$  de la digoxine, en raison d'une inhibition de la P-gp. Il a été observé que la canagliflozine inhibe la P-gp *in vitro*. Les patients prenant de la digoxine ou d'autres glucosides cardiotoniques (par exemple, digitoxine) doivent être surveillés de manière appropriée.

**Dabigatran** : l'administration concomitante de canagliflozine (inhibiteur faible de la P-gp) sur le dabigatran éxetilate (un substrat de la P-gp) n'a pas été étudiée. Comme les concentrations de dabigatran peuvent être augmentées en présence de canagliflozine, une surveillance (recherche de signes d'hémorragie ou d'anémie) doit être effectuée en cas d'association du dabigatran avec la canagliflozine.

**Simvastatine** : L'association de canagliflozine 300 mg une fois par jour pendant 6 jours à une dose unique de simvastatine (substrat de CYP3A4) 40 mg a entraîné une augmentation de 12 % de l'ASC et une augmentation de 9 % de la  $C_{max}$  de la simvastatine et une augmentation de 18 % de l'ASC et une augmentation de 26 % de la  $C_{max}$  de la simvastatine acide. L'augmentation de l'exposition à la simvastatine et à la simvastatine acide n'est pas considérée comme cliniquement significative.

L'inhibition de la BCRP par la canagliflozine au-niveau de l'intestin ne peut être exclue et une augmentation de l'exposition aux médicaments transportés par la BCRP (par exemple les statines telles que la rosuvastatine et certains agents anti-cancéreux) peut survenir.

Dans des études d'interaction, la canagliflozine à l'état d'équilibre n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la metformine, des contraceptifs oraux (éthinyloestradiol, lévonorgestrel), du glibenclamide, du paracétamol, de l'hydrochlorothiazide, ou de la warfarine.

#### Interférence médicament / test de laboratoire

##### Test 1,5-AG

L'augmentation de l'excrétion urinaire du glucose (UGE) avec Invokana peut faussement baisser les taux de 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) et rend la mesure du 1,5-AG non fiable pour l'évaluation du contrôle glycémique. Par conséquent, le test 1,5-AG ne doit pas être utilisé pour l'évaluation du contrôle glycémique chez les patients sous canagliflozine. Pour plus de détails, il est conseillé de contacter le fabricant du test 1,5-AG.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation de la canagliflozine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité de reproduction (voir rubrique 5.3).

La canagliflozine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse. Quand une grossesse est détectée le traitement par la canagliflozine doit être arrêté.

### Allaitement

On ne sait pas si la canagliflozine et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la canagliflozine/métabolites dans le lait, ainsi que des effets pharmacologiques chez la progéniture allaitée des rates et chez les rats juvéniles exposés à la canagliflozine (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. La canagliflozine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

### Fertilité

L'effet de la canagliflozine sur la fertilité n'a pas été étudié chez l'Homme. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé dans les études chez l'animal (voir rubrique 5.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

La canagliflozine n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être informés du risque d'hypoglycémie lorsque la canagliflozine est utilisée en association à l'insuline ou un sécrétagogue de l'insuline, ainsi que du risque accru d'effets indésirables liés à la déplétion volémique, comme les sensations vertigineuses posturales (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

La sécurité de la canagliflozine a été évaluée chez 10 285 patients atteints de diabète de type 2, dont 3 139 patients traités par la canagliflozine 100 mg et 3 506 patients traités par la canagliflozine 300 mg, ayant reçu le médicament au cours de neuf études cliniques de phase 3, contrôlées, en double aveugle.



L'évaluation principale de la sécurité et de la tolérance a été effectuée dans une analyse poolée (n = 2 313) de quatre études cliniques contrôlées *versus* placebo de 26 semaines (en monothérapie et en association à metformine, à metformine + sulfamide hypoglycémiant et à metformine + pioglitazone). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement ont été l'hypoglycémie, lors de l'association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant, les candidoses vulvovaginales, les infections des voies urinaires, ainsi que la polyurie ou la pollakiurie (mictions plus abondantes et plus fréquentes). Les effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement chez  $\geq 0,5\%$  de l'ensemble des patients traités par la canagliflozine dans ces études ont été des candidoses vulvovaginales (0,7 % des femmes traitées), ainsi que des balanites ou des balanoposthites (0,5 % des hommes traités). D'autres analyses de sécurité (incluant des données à long terme) ont été effectuées sur les données correspondant à l'ensemble du programme d'études de la canagliflozine (études contrôlées *versus* placebo et *versus* comparateur actif) pour évaluer les effets indésirables rapportés, afin d'identifier les effets indésirables (voir tableau 1) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables présentés dans le tableau 1 sont issus des analyses poolées des quatre études contrôlées *versus* placebo de 26 semaines (n = 2 313) décrites ci-dessus. Les effets indésirables rapportés par l'utilisation post-commercialisation de la canagliflozine dans le monde entier sont aussi inclus dans ce tableau. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 1 : Tableau des effets indésirables (MedDRA) à partir des études contrôlées *versus* placebo<sup>a</sup> et de l'expérience post-commercialisation**

Classe de systèmes d'organes Fréquence	Effet indésirable
<b><i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i></b>	
Très fréquent	Hypoglycémie en association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant
Peu fréquent	Déshydratation*
Rare	Acidocétose diabétique**
<b><i>Affections du système nerveux</i></b>	
Peu fréquent	Sensation vertigineuse posturale*, Syncope*
<b><i>Affections vasculaires</i></b>	
Peu fréquent	Hypotension*, Hypotension orthostatique*
<b><i>Affections gastro-intestinales</i></b>	
Fréquent	Constipation, Soif <sup>b</sup> , Nausées
<b><i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i></b>	
Peu fréquent	Éruption cutanée <sup>c</sup> , Urticaire
Fréquence indéterminée	Angioœdème <sup>d</sup>
<b><i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i></b>	
Peu fréquent	Fracture osseuse <sup>e</sup>
<b><i>Affection du rein et des voies urinaires</i></b>	
Fréquent	Polyurie ou Pollakiurie <sup>f</sup> , Infection des voies urinaires (pyélonéphrite et sepsis urinaire ont été rapportés après la commercialisation)
Peu fréquent	Insuffisance rénale (principalement dans le contexte de déplétion volémique)

<b><i>Affections des organes de reproduction et du sein</i></b>	
Très fréquent	Candidose vulvovaginale** <sup>g</sup>
Fréquent	Balanite ou balanoposthite** <sup>h</sup>
<b><i>Investigations</i></b>	
Fréquent	Dyslipidémie <sup>l</sup> , Hématocrite augmenté** <sup>j</sup>
Peu fréquent	Créatininémie augmentée** <sup>k</sup> , Urémie augmentée** <sup>l</sup> , kaliémie augmentée** <sup>m</sup> , Phosphatémie augmentée <sup>n</sup>

\* Liées à une déplétion volémique ; voir rubrique 4.4.

\*\* Voir rubrique 4.4.

<sup>a</sup> Les profils de données de sécurité des études pivot individuelles (y compris les études menées chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée, les patients plus âgés [> 55 ans à < 80 ans], les patients ayant un risque CV plus élevé) ont généralement corroboré les effets indésirables présentés dans ce tableau.

<sup>b</sup> Soif inclut les termes soif, sécheresse buccale et polydipsie.

<sup>c</sup> Éruption cutanée inclut les termes éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustulaire et éruption vésiculaire.

<sup>d</sup> Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine.

<sup>e</sup> L'effet indésirable fracture osseuse a été rapporté respectivement dans 0.7% et 0.6% des cas pour canagliflozine 100 mg et 300 mg respectivement, par rapport à 0.3% pour le placebo. Voir la rubrique fracture osseuse ci-dessous pour des informations complémentaires.

<sup>f</sup> Polyurie ou pollakiurie incluent les termes polyurie, pollakiurie, mictions impérieuses, nycturie et augmentation du volume urinaire.

<sup>g</sup> Candidose vulvovaginale inclut les termes candidose vulvovaginale, infection mycosique vulvovaginale, vulvovaginite, infection vaginale, vulvite et infection génitale fongique.

<sup>h</sup> Balanite ou balanoposthite incluent les termes balanite, balanoposthite, balanite à Candida et infection génitale fongique.

<sup>i</sup> Le pourcentage moyen d'augmentation par rapport à la valeur initiale pour canagliflozine 100 mg et 300 mg *versus* placebo, était respectivement de 3,4% et 5,2% *versus* 0,9% pour le cholestérol total ; 9,4% et 10,3% *versus* 4,0% pour le HDL-cholestérol ; 5,7% et 9,3% *versus* 1,3% pour le LDL-cholestérol ; 2,2% et 4,4% *versus* 0,7% pour le cholestérol non-HDL ; 2,4% et 0,0% *versus* 7,6% pour les triglycérides.

<sup>j</sup> La variation moyenne de l'hématocrite par rapport à la valeur initiale était respectivement de 2,4% et 2,5% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparée à 0,0% pour le placebo.

<sup>k</sup> Le pourcentage moyen de variation de la créatinine par rapport à la valeur initiale était respectivement de 2,8% et 4,0% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg comparé à 1,5% pour le placebo.

<sup>l</sup> Le pourcentage moyen de variation de l'urémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 17,1% et 18,0% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 2,7% pour le placebo.

<sup>m</sup> Le pourcentage moyen de variation de la kaliémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 0,5% et 1,0% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 0,6% pour le placebo.

<sup>n</sup> Le pourcentage moyen de variation de la phosphatémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 3,6% et 5,1% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 1,5% pour le placebo.

## Description de certains effets indésirables

### Effets indésirables liés à la déplétion volémique

Dans les analyses poolées des quatre études contrôlées *versus* placebo de 26 semaines, l'incidence de tous les effets indésirables liés à la déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension, déshydratation et syncope) a été de 1,2 % pour canagliflozine 100 mg, 1,3 % pour canagliflozine 300 mg et 1,1 % pour le placebo. Dans les deux études contrôlées *versus* traitement actif, l'incidence avec la canagliflozine a été similaire à celle observée avec les comparateurs actifs.

Dans l'étude cardiovasculaire dédiée, dans laquelle les patients étaient généralement plus âgés, avec un taux plus élevé de complications diabétiques, les incidences des effets indésirables liés à la déplétion volémique ont été de 2,8 % avec canagliflozine 100 mg, 4,6 % avec canagliflozine 300 mg et 1,9 % avec placebo.

Pour évaluer les facteurs de risque relatifs à ces effets indésirables, une analyse poolée à plus grande

échelle (N = 9 439) a été menée chez des patients provenant de huit études de phase 3 contrôlées incluant les deux doses de canagliflozine. Dans cette analyse poolée, les patients traités par diurétiques de l'anse, les patients avec un DFGe initial  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et les patients âgés de 75 ans et plus avaient généralement des incidences supérieures de ces effets indésirables. Pour les patients sous diurétiques de l'anse, les incidences ont été de 3,2 % avec canagliflozine 100 mg et 8,8 % avec canagliflozine 300 mg, contre 4,7 % dans le groupe contrôle. Pour les patients avec un DFGe initial  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, les incidences ont été de 4,8 % avec canagliflozine 100 mg et 8,1 % avec canagliflozine 300 mg, contre 2,6 % dans le groupe témoin. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, les incidences ont été de 4,9 % avec canagliflozine 100 mg et 8,7 % avec canagliflozine 300 mg, contre 2,6 % dans le groupe contrôle (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Dans l'étude cardiovasculaire dédiée et l'analyse poolée à plus grande échelle, les arrêts de traitements dus à des effets indésirables liés à la déplétion volémique et à des effets indésirables graves liés à la déplétion volémique n'ont pas augmenté avec la canagliflozine.

#### Hypoglycémie en cas d'association à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline

La fréquence des hypoglycémies a été faible (environ 4 %) dans les différents groupes de traitement, y compris le groupe sous placebo, lorsque la canagliflozine a été utilisée en monothérapie ou en association à la metformine. Lorsque la canagliflozine a été ajoutée à une insulinothérapie, on a observé une hypoglycémie chez respectivement 49,3 %, 48,2 % et 36,8 % des patients traités par canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo et une hypoglycémie sévère s'est produite chez respectivement 1,8 %, 2,7 % et 2,5 % des patients traités par canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. Lorsque la canagliflozine a été ajoutée à un traitement par sulfamide hypoglycémiant, une hypoglycémie a été observée chez respectivement 4,1 %, 12,5 % et 5,8 % des patients traités par canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo (voir rubriques 4.2 et 4.5).

#### Infections mycosiques génitales

Une candidose vulvovaginale (incluant une vulvovaginite et une infection mycosique vulvovaginale) a été observée chez respectivement 10,4 % et 11,4 % des femmes traitées par canagliflozine 100 mg et canagliflozine 300 mg, contre 3,2 % chez les patientes sous placebo. La plupart des candidoses vulvovaginales sont apparues au cours des quatre premiers mois de traitement par canagliflozine. 2,3 % des femmes sous canagliflozine ont présenté plus d'une infection. Dans l'ensemble, 0,7 % des patientes ont arrêté le traitement par canagliflozine en raison d'une candidose vulvovaginale (voir rubrique 4.4).

Une balanite ou une balanoposthite à *Candida* a été observée chez respectivement 4,2 % et 3,7 % des hommes traités par canagliflozine 100 mg et canagliflozine 300 mg, contre 0,6 % chez les patients sous placebo. Chez les hommes sous canagliflozine, 0,9 % ont présenté plus d'une infection. Dans l'ensemble 0,5 % des patients ont arrêté la canagliflozine en raison d'une balanite ou d'une balanoposthite à *Candida*. De rares cas de phimosis ont été rapportés, ayant parfois nécessité une circoncision (voir rubrique 4.4).

#### Infections des voies urinaires

La survenue d'infections des voies urinaires a été plus fréquente sous canagliflozine 100 mg et 300 mg (respectivement 5,9 %, et 4,3 %), comparativement à la fréquence observée sous placebo (4,0 %). La plupart des infections ont été légères à modérées, sans augmentation de l'apparition des effets indésirables graves. Les sujets ont répondu à des traitements standards tout en continuant le traitement par canagliflozine.

#### Fracture osseuse

Dans une étude cardiovasculaire menée chez 4 327 patients atteints ou présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire, les taux d'incidence de fracture osseuse étaient respectivement de 1,6, 1,6 et 1,1 pour 100 patients-années d'exposition à 100 mg de canagliflozine, 300 mg de canagliflozine et au placebo, avec un déséquilibre de ce taux survenant initialement dans les 26 premières semaines de traitement. Dans les autres études avec la canagliflozine dans le diabète de type 2, qui ont inclus une population diabétique générale d'environ 5 800 patients, aucune différence dans le risque de fracture

n'a été observée par rapport au groupe contrôle. Après 104 semaines de traitement, la canagliflozine n'a pas affecté la densité minérale osseuse.

### Populations particulières

#### Patients âgés ( $\geq 65$ ans)

Dans une analyse poolée de huit études contrôlées *versus* placebo et/ou contrôlées *versus* comparateur actif, le profil de sécurité chez les patients âgés était généralement cohérent avec celui des patients plus jeunes. Les patients âgés de 75 ans et plus avaient une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la déplétion volémique (comme les sensations vertigineuses posturales, l'hypotension orthostatique, l'hypotension), avec des incidences respectivement de 4,9 %, 8,7 % et 2,6 % pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. Des diminutions du DFGe (-3,6 % et -5,2 %) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparativement au groupe contrôle (-3,0 %) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Patients ayant une insuffisance rénale (DFGe $< 60$ mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou ClCr $< 60$ mL/min)

Les patients avec un DFGe initial  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr  $< 60$  mL/min avaient une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension), avec des incidences respectivement de 4,7 %, 8,1 % et 1,5 % pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le placebo (voir rubriques 4.2 et 4.4).

L'incidence globale de l'hyperkaliémie était plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, avec des incidences de respectivement 7,5 %, 12,3 % et 8,1 % pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le placebo. En général, ces augmentations de la kaliémie ont été transitoires et n'ont pas nécessité de traitement spécifique.

Des augmentations de la créatininémie de 10 à 11 % et de l'urémie d'environ 12 % ont été observées avec les deux doses de canagliflozine. La proportion de patients présentant des diminutions plus importantes du DFGe ( $> 30$  %) à tout moment pendant le traitement a été de respectivement 9,3 %, 12,2 % et 4,9 % sous canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. À la fin de l'étude, 3,0 % des patients traités par canagliflozine 100 mg, 4,0 % des patients traités par canagliflozine 300 mg et 3,3 % des patients traités par placebo ont présenté de telles diminutions (voir rubrique 4.4).

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

L'administration de doses uniques atteignant 1 600 mg de canagliflozine chez des sujets sains et l'administration de 300 mg de canagliflozine deux fois par jour pendant 12 semaines chez des patients atteints de diabète de type 2 ont généralement été bien tolérées.

### Traitement

En cas de surdosage, il est raisonnable de recourir aux mesures habituelles, par exemple, éliminer le produit non absorbé du tube digestif, effectuer une surveillance clinique, voire instaurer un traitement symptomatique le cas échéant. La canagliflozine a été très faiblement éliminée par une séance d'hémodialyse de 4 heures. La canagliflozine ne semble pas dialysable par dialyse péritonéale.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le traitement du diabète, autres médicaments hypoglycémisants, à l'exclusion des insulines. Code ATC : A10BX11.

#### Mécanisme d'action

Le co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), exprimé dans les tubules rénaux proximaux, est responsable de la majorité de la réabsorption du glucose filtré depuis la lumière tubulaire. Chez les patients diabétiques, la réabsorption rénale du glucose est augmentée, ce qui peut contribuer à l'élévation persistante de la glycémie. La canagliflozine est un inhibiteur du SGLT2, actif par voie orale. En inhibant le SGLT2, la canagliflozine diminue la réabsorption du glucose filtré et diminue le seuil rénal de réabsorption du glucose ( $RT_G$ ). Elle augmente ainsi l'excrétion urinaire du glucose (UGE), ce qui diminue les concentrations plasmatiques du glucose par ce mécanisme indépendant de l'insuline chez les patients atteints de diabète de type 2. L'augmentation de l'UGE sous l'effet de l'inhibition du SGLT2 conduit également à une diurèse osmotique, l'effet diurétique étant lui-même à l'origine d'une diminution de la pression artérielle systolique ; l'augmentation de l'UGE se traduit par une perte de calories et donc une diminution du poids corporel, comme l'ont démontré les études effectuées chez les patients atteints de diabète de type 2.

L'action de la canagliflozine, consistant à augmenter l'UGE et à diminuer ainsi directement la glycémie, est indépendante de l'insuline. Des études cliniques avec la canagliflozine ont permis d'observer une amélioration de l'homéostasie des cellules bêta (cellules bêta HOMA) et une amélioration de la réponse insulino-sécrétoire des cellules bêta à un repas mixte.

Dans les études de phase 3, l'administration de canagliflozine 300 mg avant le repas a permis de réduire davantage l'excursion glycémique postprandiale comparativement à la dose de 100 mg. Cet effet, observé à la dose de 300 mg de canagliflozine pourrait, en partie, être dû à une inhibition locale du SGLT1 intestinal (un transporteur intestinal important du glucose) liée aux fortes concentrations transitoires de canagliflozine dans la lumière intestinale avant l'absorption du médicament (la canagliflozine est un inhibiteur peu puissant du co-transporteur SGLT1). Les études ont mis en évidence une absence de malabsorption du glucose sous canagliflozine.

#### Effets pharmacodynamiques

Après l'administration de doses orales uniques et multiples de canagliflozine chez des patients diabétiques de type 2, des diminutions dose-dépendantes du  $RT_G$  et des augmentations de l'UGE ont été observées. À partir d'une valeur initiale de  $RT_G$  d'environ 13 mmol/l, une suppression maximale du  $RT_G$  moyen sur 24 heures a été observée avec la dose journalière à 300 mg, pour atteindre des valeurs d'environ 4 mmol/l à 5 mmol/l chez les patients diabétiques de type 2 dans les études de phase 1, ce qui suggère un faible risque d'hypoglycémie induite par le traitement. Les diminutions du  $RT_G$  ont conduit à une augmentation de l'UGE chez les sujets diabétiques de type 2 traités par 100 mg ou 300 mg de canagliflozine, comprise entre 77 g/jour et 119 g/jour dans les études de phase 1 ; l'UGE observée se traduit par une perte de 308 kcal/jour à 476 kcal/jour. Les diminutions de  $RT_G$  et les augmentations de l'UGE ont persisté pendant un traitement de 26 semaines chez des patients diabétiques de type 2. Des augmentations modérées (généralement < 400 mL-500 mL) du volume urinaire quotidien ont été observées ; elles se sont atténuées après plusieurs jours de traitement. La canagliflozine a augmenté de façon transitoire l'excrétion urinaire d'acide urique (augmentation de 19 % par rapport aux valeurs initiales le jour 1, avec une diminution progressive à 6 % le jour 2 et à 1 % le jour 13). Cette augmentation a été accompagnée d'une réduction prolongée de l'uricémie, d'environ 20 %.

Dans une étude à dose unique chez des patients diabétiques de type 2, l'administration de 300 mg avant un repas mixte a retardé l'absorption intestinale du glucose et a diminué la glycémie postprandiale par un mécanisme rénal mais aussi non rénal.

## Efficacité et sécurité clinique

Au total, 10 285 patients diabétiques de type 2 ont participé à neuf études contrôlées en double aveugle sur l'efficacité et la sécurité clinique menées pour évaluer les effets d'Invokana sur le contrôle glycémique. La distribution ethnique était de 72 % d'origine caucasienne, 16 % d'origine asiatique, 4 % d'origine afro-américaine et 8 % d'autres. 16 % de patients étaient d'origine hispanique. Environ 58 % des patients étaient des hommes. Les patients avaient un âge moyen de 59,6 ans (de 21 ans à 96 ans), avec 3 082 patients âgés de 65 ans et plus et 510 patients âgés de plus de 75 ans. 58 % des patients présentaient un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Dans le programme de développement clinique, 1 085 patients avec un DFGe initial compris entre 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ont été évalués.

### Études contrôlées versus placebo

La canagliflozine a été étudiée en monothérapie, bithérapie avec la metformine, bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant, trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, trithérapie avec la metformine et la pioglitazone et en association à l'insuline (tableau 2). En général, la canagliflozine a produit des résultats cliniquement et statistiquement significatifs ( $p < 0,001$ ) par rapport au placebo concernant le contrôle glycémique, y compris le taux d'HbA<sub>1c</sub>, le pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> < 7 %, la modification de la glycémie à jeun par rapport aux valeurs initiales et la glycémie postprandiale à 2 heures. En outre, des diminutions du poids corporel et de la pression artérielle systolique par rapport au placebo ont été observées.

**Tableau 2 : Résultats d'efficacité des études cliniques contrôlées versus placebo<sup>a</sup>**

<b>Monothérapie (26 semaines)</b>			
	<b>Canagliflozine</b>		<b>Placebo (N = 192)</b>
	<b>100 mg (N = 195)</b>	<b>300 mg (N = 197)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,06	8,01	7,97
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-0,77	-1,03	0,14
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-0,91 <sup>b</sup> (-1,09 ; -0,73)	-1,16 <sup>b</sup> (-1,34 ; -0,98)	Sans objet <sup>c</sup>
<b>Patients (%) atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	44,5 <sup>b</sup>	62,4 <sup>b</sup>	20,6
<b>Poids corporel</b>			
Valeur initiale (moyenne) en kg	85,9	86,9	87,5
Pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-2,8	-3,9	-0,6
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-2,2 <sup>b</sup> (-2,9 ; -1,6)	-3,3 <sup>b</sup> (-4,0 ; -2,6)	Sans objet <sup>c</sup>
<b>Bithérapie avec la metformine (26 semaines)</b>			
	<b>Canagliflozine + metformine</b>		<b>Placebo + metformine (N = 183)</b>
	<b>100 mg (N = 368)</b>	<b>300 mg (N = 367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	7,94	7,95	7,96
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-0,79	-0,94	-0,17
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76 ; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91 ; -0,64)	Sans objet <sup>c</sup>
<b>Patients (%) atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8

<b>Poids corporel</b>			
Valeur initiale (moyenne) en kg	88,7	85,4	86,7
Pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-3,7	-4,2	-1,2
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1 ; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5 ; -2,3)	Sans objet <sup>c</sup>
<b>Trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (26 semaines)</b>			
	<b>Canagliflozine + metformine et sulfamide hypoglycémiant</b>		<b>Placebo + metformine et sulfamide hypoglycémiant (N = 156)</b>
	<b>100 mg (N = 157)</b>	<b>300 mg (N = 156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,13	8,13	8,12
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-0,85	-1,06	-0,13
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90 ; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11 ; -0,73)	Sans objet <sup>c</sup>
<b>Patients (%) atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Poids corporel</b>			
Valeur initiale (moyenne) en kg	93,5	93,5	90,8
Pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-2,1	-2,6	-0,7
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1 ; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7 ; -1,3)	Sans objet <sup>c</sup>
<b>En association à l'insuline<sup>d</sup> (18 semaines)</b>			
	<b>Canagliflozine + insuline</b>		<b>Placebo + insuline (N = 565)</b>
	<b>100 mg (N = 566)</b>	<b>300 mg (N = 587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,33	8,27	8,20
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-0,63	-0,72	0,01
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73 ; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82 ; -0,65)	Sans objet <sup>c</sup>
<b>Patients (%) atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Poids corporel</b>			
Valeur initiale (moyenne) en kg	96,9	96,7	97,7
Pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-1,8	-2,3	0,1
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 97,5 %)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2 ; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8 ; -2,0)	Sans objet <sup>c</sup>

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

<sup>b</sup> p < 0,001 comparativement au placebo.

<sup>c</sup> Non applicable.

<sup>d</sup> canagliflozine en association à l'insuline (avec ou sans autres médicaments hypoglycémiants).

Outre les études ci-dessus, les résultats d'efficacité observés sur la glycémie dans une sous-étude de bithérapie de 18 semaines avec un sulfamide hypoglycémiant et une étude de trithérapie de 26 semaines avec la metformine et la pioglitazone ont été généralement comparables à ceux observés dans d'autres études.

### Études contrôlées versus comparateur actif

La canagliflozine a été comparée au glimépiride en bithérapie avec la metformine et à la sitagliptine en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (tableau 3). Canagliflozine 100 mg en bithérapie avec la metformine a entraîné des diminutions similaires de taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport aux valeurs initiales et à une dose de 300 mg a entraîné des diminutions supérieures ( $p < 0,05$ ) de l'HbA<sub>1c</sub>, comparativement au glimépiride, ce qui démontre la non-infériorité. Une proportion plus faible de patients traités par canagliflozine 100 mg (5,6 %) et canagliflozine 300 mg (4,9 %) a présenté au moins un épisode/événement d'hypoglycémie au cours des 52 semaines de traitement, comparativement au groupe traité par glimépiride (34,2 %). Dans une étude comparant la canagliflozine 300 mg à la sitagliptine 100 mg en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, la canagliflozine a été à l'origine de diminutions non inférieures ( $p < 0,05$ ) et supérieures ( $p < 0,05$ ) du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport à la sitagliptine. L'incidence des épisodes/événements d'hypoglycémies sous canagliflozine 300 mg et sitagliptine 100 mg a été respectivement de 40,7 % and 43,2 %. Des améliorations significatives du poids corporel et des diminutions significatives de la pression artérielle systolique ont également été observées comparativement au glimépiride et à la sitagliptine.

**Tableau 3 : Résultats d'efficacité des études cliniques contrôlées versus comparateur actif<sup>a</sup>**

<b>Comparaison au glimépiride en bithérapie avec la metformine (52 semaines)</b>			
	<b>Canagliflozine + metformine</b>		<b>Glimépiride (titré) + metformine (N = 482)</b>
	<b>100 mg (N = 483)</b>	<b>300 mg (N = 485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	7,78	7,79	7,83
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-0,82	-0,93	-0,81
Différence par rapport au glimépiride (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11 ; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22 ; -0,02)	Sans objet <sup>c</sup>
<b>Patients (%) atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Poids corporel</b>			
Valeur initiale (moyenne) en kg	86,8	86,6	86,6
Pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-4,2	-4,7	1,0
Différence par rapport au glimépiride (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7 ; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2 ; -5,1)	Sans objet <sup>c</sup>
<b>Comparaison à la sitagliptine en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (52 semaines)</b>			
	<b>Canagliflozine 300 mg + metformine et sulfamide hypoglycémiant (N = 377)</b>		<b>Sitagliptine 100 mg + metformine et sulfamide hypoglycémiant (N = 378)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,12		8,13
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-1,03		-0,66
Différence par rapport à la sitagliptine (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50 ; -0,25)		NA <sup>c</sup>
<b>Patients (%) atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	47,6		35,3
<b>Poids corporel</b>			
Valeur initiale (moyenne) en kg	87,6		89,6



Pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-2,5	0,3
Différence par rapport à la sitagliptine (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3 ; -2,2)	Sans objet <sup>c</sup>

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

<sup>b</sup>  $p < 0,05$ .

<sup>c</sup> Non applicable.

<sup>d</sup>  $p < 0,001$ .

### Populations particulières

Dans trois études menées dans des populations particulières (patients âgés, patients avec un DFGe  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et  $< 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et patients présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire ou une maladie cardiovasculaire avérée), la canagliflozine a été ajoutée chez des patients équilibrés par traitements antidiabétiques (régime alimentaire, monothérapie ou association thérapeutique).

### Patients âgés

Au total, 714 patients âgés de  $\geq 55$  ans à  $\leq 80$  ans (227 patients âgés de 65 ans à  $< 75$  ans et 46 patients âgés de 75 ans à  $\leq 80$  ans) ayant un contrôle glycémique insuffisant avec leur traitement antidiabétique en cours (médicaments hypoglycémiant et/ou régime alimentaire et pratique d'une activité physique) ont participé à une étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo pendant 26 semaines. Des modifications statistiquement significatives ( $p < 0,001$ ) par rapport aux valeurs initiales d'HbA<sub>1c</sub> comparativement au placebo, atteignant -0,57 % et -0,70 %, ont été observées pour la dose de 100 mg et celle de 300 mg respectivement (voir rubriques 4.2 et 4.8).

### Patients avec un DFGe $\geq 45$ mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et $< 60$ mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

Dans une analyse poolée des patients (N = 721) avec un DFGe initial  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, la canagliflozine a été à l'origine d'une diminution cliniquement significative du taux d'HbA<sub>1c</sub> comparativement au placebo, avec des valeurs atteignant -0,47 % pour 100 mg de canagliflozine et -0,52 % pour 300 mg de canagliflozine. Les patients avec un DFGe initial  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> traités par la canagliflozine 100 mg et 300 mg ont présenté des améliorations moyennes du poids corporel de respectivement -1,8 % et -2,0 % par rapport au placebo.

La majorité des patients avec un DFGe initial  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> étaient traités par insuline et/ou sulfamide hypoglycémiant (85 % [614/721]). Comme attendu lorsqu'un produit non associé à des hypoglycémies est ajouté à l'insuline et/ou à un sulfamide hypoglycémiant, une augmentation des épisodes/événements d'hypoglycémies a été observée lorsque la canagliflozine a été associée à l'insuline et/ou à un sulfamide hypoglycémiant (voir rubrique 4.8).

### Glycémie à jeun

Dans quatre études contrôlées *versus* placebo, le traitement par canagliflozine en monothérapie ou en association avec un ou deux médicaments hypoglycémiant oraux a provoqué des modifications moyennes de la glycémie à jeun, par rapport aux valeurs initiales, de -1,2 mmol/l à -1,9 mmol/l pour canagliflozine 100 mg et de -1,9 mmol/l à -2,4 mmol/l pour canagliflozine 300 mg, comparativement au placebo. Ces diminutions ont été maintenues pendant toute la période de traitement et étaient presque maximales dès le premier jour de traitement.

### Glycémie postprandiale

Lors d'une épreuve d'exposition à un repas mixte, canagliflozine en monothérapie ou en association avec un ou deux médicaments hypoglycémiant oraux a diminué la glycémie postprandiale, par rapport aux valeurs initiales, de respectivement -1,5 mmol/l à -2,7 mmol/l pour canagliflozine 100 mg et de -2,1 mmol/l à -3,5 mmol/l pour canagliflozine 300 mg, comparativement au placebo, en raison des diminutions des glycémies préprandiales et de la diminution des excursions glycémiques postprandiales.

### Poids corporel

Canagliflozine 100 mg et 300 mg en monothérapie et en association en bithérapie ou trithérapie a été à l'origine de diminutions statistiquement significatives du poids corporel à 26 semaines, comparativement au placebo. Dans deux études contrôlées *versus* comparateur actif de 52 semaines, comparant la canagliflozine au glimépiride et à la sitagliptine, il a été observé des diminutions moyennes prolongées et statistiquement significatives du poids corporel de respectivement - 4,2 % et - 4,7 % pour canagliflozine 100 mg et 300 mg associés à la metformine, comparativement à l'association de glimépiride et metformine (1,0 %). Cette diminution a été de - 2,5 % pour canagliflozine 300 mg en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, comparativement à la sitagliptine en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (0,3 %).

Un sous-ensemble de patients (N = 208) de l'étude en bithérapie avec la metformine, contrôlée *versus* comparateur actif, a subi des examens par absorptiométrie à rayons X double énergie (DXA) et une tomodensitométrie abdominale pour évaluer la composition corporelle. Il a ainsi été démontré qu'environ deux tiers de la perte de poids sous canagliflozine étaient dus à une perte de masse grasse, avec des quantités similaires de pertes de graisse viscérale et sous-cutanée abdominale. Deux cent onze (211) patients de l'étude clinique menée chez des patients âgés ont participé à une sous-étude évaluant la composition corporelle au moyen d'une analyse DXA. Cette étude a démontré qu'environ deux tiers de la perte de poids associée à la canagliflozine étaient dus à la perte de masse grasse, comparativement au placebo. Aucune modification significative de la densité osseuse dans les régions trabéculaires et corticales n'a été mise en évidence.

### Sécurité cardiovasculaire

Une méta-analyse intermédiaire pré-spécifiée des études cliniques de phases 2 et 3 a été effectuée sur les événements cardiovasculaires majeurs chez 9 632 patients diabétiques de type 2. Parmi ceux-ci 4 327 patients (44,9 %) ayant une maladie cardiovasculaire ou présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire, participent à une étude cardiovasculaire en cours. Concernant le critère d'évaluation principal composite (délai écoulé jusqu'à l'événement correspondant à un critère incluant les décès cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux non fatals, les infarctus du myocarde non fatals et les angors instables nécessitant une hospitalisation), le risque relatif pour la canagliflozine (les deux doses poolées) comparativement à l'ensemble des comparateurs, actifs et placebo, a été de 0,91 (IC 95 % : 0,68 - 1,22) ; par conséquent, aucune augmentation du risque cardiovasculaire n'a été mise en évidence sous canagliflozine par rapport aux comparateurs. Les risques relatifs pour les doses à 100 mg et 300 mg étaient similaires.

### Pression artérielle

Dans les études contrôlées *versus* placebo, le traitement par canagliflozine 100 mg et 300 mg a entraîné des diminutions moyennes de la pression artérielle systolique de respectivement -3,9 mmHg et -5,3 mmHg, comparativement au placebo (-0,1 mmHg). Un effet plus faible a été observé sur la pression artérielle diastolique, avec des modifications moyennes sous canagliflozine 100 mg et 300 mg de respectivement -2,1 mmHg et -2,5 mmHg, comparativement au placebo (-0,3 mmHg). Aucune modification notable de la fréquence cardiaque n'a été mise en évidence.

### Patients ayant un taux initial d'HbA<sub>1c</sub> > 10 % et ≤ 12 %

Une diminution du taux d'HbA<sub>1c</sub> (non ajustée en fonction du placebo) de respectivement -2,13 % et - 2,56 % pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, par rapport aux valeurs initiales a été observée dans une sous-étude chez des patients traités par canagliflozine en monothérapie ayant un taux initial d'HbA<sub>1c</sub> > 10 % et ≤ 12 %.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la canagliflozine dans un ou plusieurs sous-ensembles de la population pédiatrique atteinte d'un diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la canagliflozine est similaire chez les sujets sains et les patients diabétiques de type 2. Après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg ou 300 mg chez des sujets sains, la canagliflozine a été rapidement absorbée, avec des concentrations plasmatiques maximales apparaissant 1 heure à 2 heures après l'administration de la dose ( $T_{max}$  médian). La  $C_{max}$  plasmatique et l'ASC de la canagliflozine ont augmenté de manière dose-dépendante de 50 mg à 300 mg. La demi-vie ( $t_{1/2}$ ) (exprimée en moyenne  $\pm$  écart-type) a été respectivement de  $10,6 \pm 2,13$  heures et de  $13,1 \pm 3,28$  heures pour les doses de 100 mg et 300 mg. L'équilibre a été atteint après 4 jours à 5 jours de traitement par canagliflozine aux doses de 100 mg à 300 mg une fois par jour. La canagliflozine ne présente pas un profil de pharmacocinétique temps-dépendant et s'est accumulée dans le plasma jusqu'à 36 % après des doses multiples de 100 mg et 300 mg.

### Absorption

La biodisponibilité orale absolue moyenne de la canagliflozine est d'environ 65 %. La co-administration d'un repas riche en lipides avec la canagliflozine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la canagliflozine ; par conséquent, Invokana peut être pris avec ou sans aliments. Toutefois, en raison de la diminution potentielle des excursions glycémiques postprandiales liées au retard d'absorption intestinale du glucose, il est recommandé de prendre Invokana avant le premier repas de la journée (voir rubriques 4.2 et 5.1).

### Distribution

Le volume moyen de distribution de la canagliflozine à l'équilibre, après une seule perfusion intraveineuse chez des sujets sains, a été de 119 litres, ce qui suggère une distribution tissulaire importante. La canagliflozine est fortement liée aux protéines dans le plasma (99 %), principalement à l'albumine. La liaison aux protéines est indépendante des concentrations plasmatiques de la canagliflozine. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas modifiée de façon significative chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

### Biotransformation

La réaction d'*O*-glucuronidation est la voie d'élimination métabolique principale de la canagliflozine, qui est essentiellement transformée par les enzymes UGT1A9 et UGT2B4 en deux métabolites *O*-glucuronides inactifs. Le métabolisme (oxydatif) de la canagliflozine médié par CYP3A4 est minime (environ 7 %) chez l'homme.

Dans les études *in vitro*, la canagliflozine n'a pas inhibé les isoenzymes du cytochrome P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ou CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, ni induit les CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 lorsqu'elle était utilisée à des concentrations supérieures aux concentrations thérapeutiques. Aucun effet cliniquement pertinent sur le CYP3A4 n'a été observé *in vivo* (voir rubrique 4.5)

### Élimination

Après l'administration d'une dose orale unique de [ $C_{14}$ ]canagliflozine chez des sujets sains, 41,5 %, 7,0 % et 3,2 % de la dose radioactive administrée ont été retrouvés dans les fèces respectivement sous forme de canagliflozine, de métabolites hydroxylés et de métabolites *O*-glucuronide. La circulation entérohépatique de la canagliflozine a été 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 excrété sous forme de canagliflozine inchangée dans l'urine. La clairance rénale de la canagliflozine pour les doses à 100 mg et 300 mg était comprise entre 1,30 mL/min et 1,55 mL/min.

La canagliflozine est une substance à faible clairance, avec une clairance systémique moyenne

d'environ 192 mL/min chez les sujets sains, après une administration intraveineuse.

### Populations particulières

#### Patients atteints d'insuffisance rénale

Une étude ouverte, à dose unique, a évalué la pharmacocinétique de la canagliflozine à 200 mg chez des sujets ayant différents degrés d'insuffisance rénale (classés selon la clairance de la créatinine (ClCr) d'après l'équation de Cockcroft-Gault), comparativement à des sujets sains. L'étude a inclus 8 sujets ayant une fonction rénale normale ( $ClCr \geq 80$  mL/min), 8 sujets ayant une insuffisance rénale légère ( $ClCr \geq 50$  mL/min et  $< 80$  mL/min), 8 sujets ayant une insuffisance rénale modérée ( $ClCr \geq 30$  mL/min et  $< 50$  mL/min) et 8 sujets ayant une insuffisance rénale sévère ( $ClCr < 30$  mL/min), ainsi que 8 sujets en insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse.

La  $C_{max}$  de la canagliflozine a été modérément augmentée respectivement de 13 %, 29 % et 29 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère, mais pas chez les sujets sous hémodialyse. Comparativement aux sujets sains, l'ASC plasmatique de la canagliflozine a été augmentée respectivement d'environ 17 %, 63 % et 50 % chez les sujets ayant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère, mais a été similaire chez les sujets en IRT et les sujets sains.

La canagliflozine a été éliminée de façon négligeable par hémodialyse.

#### Patients atteints d'insuffisance hépatique

Par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, les rapports des moyennes géométriques pour les  $C_{max}$  et les  $ASC_{\infty}$  de la canagliflozine ont été respectivement de 107 % et 110 %, chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et respectivement de 96 % et 111 %, chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique de classe B de Child-Pugh (modérée) après l'administration d'une dose unique de 300 mg de canagliflozine.

Ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Il n'existe aucune donnée clinique chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

#### Patients âgés ( $\geq 65$ ans)

L'âge n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la canagliflozine, d'après une analyse pharmacocinétique en population (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

#### Population pédiatrique

Aucune étude décrivant la pharmacocinétique de la canagliflozine chez les patients pédiatriques n'a été conduite.

#### Autres populations particulières

##### Pharmacogénétique

UGT1A9 et UGT2B4 sont toutes deux soumises au polymorphisme génétique. Dans une analyse poolée de données cliniques, des augmentations de l'ASC (aire sous la courbe) de la canagliflozine de 26 % ont été observées chez des sujets porteurs de l'allèle UGT1A9\*1/\*3 et 18 % chez les sujets porteurs de l'allèle UGT2B4\*2/\*2. Ces augmentations de l'exposition à la canagliflozine ne sont pas censées être cliniquement pertinentes. L'influence de l'homozygotie (UGT1A9\*3/\*3, fréquence  $< 0,1\%$ ) est probablement plus marquée, mais n'a pas été étudiée.

Sexe, origine ethnique ou indice de masse corporelle n'ont aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la canagliflozine d'après une analyse pharmacocinétique en population.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

La canagliflozine n'a montré aucun effet sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, à des expositions jusqu'à 19 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'Homme.

Dans une étude du développement embryo-fœtal chez le rat, des retards d'ossification des métatarses ont été observés à des expositions systémiques 73 fois et 19 fois plus élevées que les expositions cliniques aux doses de 100 mg et 300 mg. On ne sait pas si les retards d'ossification peuvent être attribués aux effets de la canagliflozine sur l'homéostasie calcique observés chez les rats adultes. Des retards d'ossification ont également été observés pour l'association canagliflozine et metformine, qui étaient plus importants que pour la metformine seule à des expositions de canagliflozine 43 fois et 12 fois plus élevées que les expositions cliniques aux doses 100 mg et 300 mg.

Dans une étude de développement pré- et post-natal, la canagliflozine administrée à des rates depuis le 6<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'au 20<sup>ème</sup> jour d'allaitement, a entraîné une diminution du poids de la progéniture mâle et femelle, à des doses maternelles toxiques > 30mg/kg/jour (exposition > 5,9 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'Homme). La toxicité maternelle était limitée à une diminution de la prise de poids.

Lors d'une étude chez le rat juvénile, l'administration de canagliflozine du 1<sup>er</sup> au 90<sup>ème</sup> jour postnatal n'a pas montré une sensibilité accrue par rapport aux effets observés chez les rats adultes. Cependant, une dilatation du pyélon a été remarquée avec la dose sans effet observable (NOEL = No Observed Effect Level), à des doses d'exposition 2,4 fois et 0,6 fois l'exposition clinique aux doses de 100 mg et 300 mg respectivement et ne s'est pas pleinement inversée pendant la période de récupération d'environ un mois. Les résultats rénaux persistants chez les rats juvéniles peuvent sans doute être attribués à la capacité réduite du rein en développement du rat à gérer l'augmentation des volumes d'urine liée à la canagliflozine, étant donné que la maturation fonctionnelle du rein du rat se poursuit jusqu'à l'âge de 6 semaines.

La canagliflozine n'a pas augmenté l'incidence des tumeurs chez les souris mâles et femelles lors d'une étude de 2 ans à des doses de 10, 30 et 100 mg/kg. La dose la plus élevée de 100 mg/kg correspondait à 14 fois la dose clinique de 300 mg d'après l'ASC. La canagliflozine a augmenté l'incidence de tumeurs testiculaires à cellules de Leydig chez les rats mâles pour toutes les doses testées (10, 30 et 100 mg/kg); la plus faible dose de 10 mg/kg correspond à environ 1,5 fois la dose clinique de 300 mg d'après l'ASC. Les doses supérieures de canagliflozine (100 mg/kg) chez les rats mâles et femelles ont augmenté l'incidence des phéochromocytomes et des tumeurs tubulaires rénales. D'après l'ASC, la NOEL de 30 mg/kg/jour pour les phéochromocytomes et les tumeurs tubulaires rénales correspond à environ 4,5 fois l'exposition à la dose clinique journalière de 300 mg. D'après les études mécanistiques cliniques et précliniques, les tumeurs à cellules de Leydig, les tumeurs tubulaires rénales et les phéochromocytomes sont considérés comme spécifiques au rat. Les tumeurs tubulaires rénales induites par la canagliflozine et les phéochromocytomes chez le rat semblent être dus à une malabsorption des glucides consécutive à l'action inhibitrice de la canagliflozine sur le SGLT1 dans les intestins de rats ; les études cliniques mécanistiques n'ont pas démontré de malabsorption des glucides chez l'homme à des doses de canagliflozine correspondant à 2 fois la dose clinique maximale recommandée. Les tumeurs à cellules de Leydig sont associées à une augmentation de l'hormone lutéinisante (LH), qui est un mécanisme connu de formation des tumeurs à cellules de Leydig chez le rat. Dans une étude clinique de 12 semaines, le taux de LH non stimulée n'a pas augmenté chez les patients masculins traités par canagliflozine.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Lactose anhydre

Cellulose microcristalline

Hydroxypropylcellulose  
Croscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Alcool polyvinylique  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol 3350  
Talc  
Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette thermoformée unitaire perforée en Polychlorure de vinyle/Aluminium (PVC/alu).  
Présentations de 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 et 100 x 1 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/884/001 (10 comprimés)  
EU/1/13/884/002 (30 comprimés)  
EU/1/13/884/003 (90 comprimés)  
EU/1/13/884/004 (100 comprimés)

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 15 novembre 2013.

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Invokana 300 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine, équivalent à 300 mg de canagliflozine.

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé contient 117,78 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé blanc, en forme de gélule, d'environ 17 mm de longueur, à libération immédiate et pelliculé, avec l'inscription « CFZ » sur une face et « 300 » sur l'autre face.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Invokana est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique :

En monothérapie

Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.

En association

En association à d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Posologie

La dose initiale de canagliflozine recommandée est de 100 mg une fois par jour. Chez les patients qui tolèrent la dose de 100 mg de canagliflozine une fois par jour, dont le DFGe est  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou la ClCr  $\geq 60$  mL/min et qui nécessitent un contrôle glycémique plus étroit, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour par voie orale (voir ci-dessous et rubrique 4.4).



Des précautions doivent être prises lors de l'augmentation de la dose chez les patients âgés de 75 ans et plus, les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, ou les autres patients pour lesquels la diurèse initiale induite par la canagliflozine présente un risque (voir rubrique 4.4). Chez les patients présentant des signes de déplétion volémique, il est recommandé de corriger cet état avant l'instauration du traitement par la canagliflozine (voir rubrique 4.4).

Lorsque la canagliflozine est utilisée en association à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (par exemple les sulfamides hypoglycémifiants), une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.5 et 4.8).

#### Patients âgés ( $\geq 65$ ans)

La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en compte (voir rubrique 4.4).

#### Patients atteints d'insuffisance rénale

Chez les patients avec un DFGe compris entre 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et < 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr comprise entre 60 mL/min et < 90 mL/min, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

La canagliflozine ne doit pas être initiée chez les patients avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr < 60 mL/min. Chez les patients qui tolèrent bien la canagliflozine et dont le DFGe ou la ClCr passe de façon persistante sous le seuil de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou 60 mL/min, la dose de canagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 100 mg par jour. Le traitement par la canagliflozine doit être arrêté si, de façon persistante, le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou la ClCr est inférieure à 45 mL/min (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

La canagliflozine ne doit pas être administrée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou les patients sous dialyse, en raison d'un manque d'efficacité attendue chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Patients atteints d'insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

La canagliflozine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la canagliflozine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Voie orale.

Invokana doit être pris par voie orale une fois par jour, de préférence avant le premier repas de la journée. Les comprimés doivent être avalés entiers.

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que le patient s'en souvient ; cependant, aucune dose double ne doit être prise le même jour.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### Généralités

Invokana n'a pas été étudié chez les patients présentant un diabète de type 1 et son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Invokana ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique car il n'est pas efficace dans cette indication.

### Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale

L'efficacité de la canagliflozine dépend de la fonction rénale : l'efficacité est moindre chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et probablement absente chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

Chez les patients avec un DFG<sub>e</sub> < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr < 60 mL/min, une incidence plus élevée d'effets indésirables liée à une déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension) a été rapportée, particulièrement avec la dose de 300 mg. En outre, chez ces patients, d'avantage d'événements de type hyperkaliémie et des augmentations plus importantes de la créatininémie et de l'urémie (BUN) ont été observés (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, la dose de canagliflozine doit être limitée à 100 mg une fois par jour chez les patients avec un DFG<sub>e</sub> < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr < 60 mL/min et la canagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients avec un DFG<sub>e</sub> < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr < 45 mL/min (voir rubrique 4.2). La canagliflozine n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG<sub>e</sub> < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou ClCr < 30 mL/min) ou d'IRT.

Un suivi de la fonction rénale est recommandé comme suit:

- Avant l'instauration du traitement par la canagliflozine, puis au moins une fois par an par la suite (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2)
- Avant l'instauration de traitements médicamenteux concomitants susceptibles de diminuer la fonction rénale, puis régulièrement ensuite
- Au moins 2 à 4 fois par an dans le cas d'une fonction rénale proche de l'insuffisance rénale modérée. Si la fonction rénale passe de façon persistante en-dessous d'un DFG<sub>e</sub> de 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr < 45 mL/min, le traitement par la canagliflozine devra être arrêté.

### Utilisation chez les patients présentant un risque d'effets indésirables liés à une déplétion volémique

En raison de son mécanisme d'action (augmentation de l'excrétion urinaire du glucose), la canagliflozine induit une diurèse osmotique, qui peut réduire le volume intravasculaire et diminuer la pression artérielle (voir rubrique 5.1). Dans les études cliniques contrôlées de la canagliflozine, les augmentations des effets indésirables liés à une déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique ou hypotension) ont été plus fréquentes à la dose de 300 mg et se sont produites plus fréquemment au cours des trois premiers mois (voir rubrique 4.8).

Il faut être prudent chez les patients pour lesquels une baisse de la pression artérielle induite par la canagliflozine pourrait présenter un risque, tels que les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, les patients avec un DFG<sub>e</sub> < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, les patients sous traitement anti-hypertenseur avec antécédent d'hypotension, les patients sous diurétiques, ou les patients âgés (≥ 65 ans) (voir rubriques 4.2 et 4.8).

En raison de la déplétion volémique, des diminutions moyennes généralement faibles du DFG<sub>e</sub> ont été observées au cours des 6 premières semaines suivant l'instauration du traitement par la canagliflozine. Chez les patients mentionnés ci-dessus, susceptibles de présenter des diminutions plus importantes du

volume intravasculaire, on a parfois observé des diminutions plus importantes du DFGe (> 30 %), qui se sont ensuite améliorées et ont peu fréquemment nécessité l'interruption du traitement par la canagliflozine (voir rubrique 4.8).

Il est conseillé aux patients de signaler les symptômes liés à une déplétion volémique.

La canagliflozine n'est pas recommandée chez les patients traités par diurétiques de l'anse (voir rubrique 4.5) ou qui ont une déplétion volémique, par exemple à cause d'une maladie aiguë (comme une maladie gastro-intestinale).

Pour les patients recevant de la canagliflozine, en cas de pathologies intercurrentes pouvant entraîner une déplétion volémique (comme une maladie gastro-intestinale), une surveillance attentive de la volémie (par exemple, examen clinique, mesures de la pression artérielle, bilans biologiques incluant la mesure de la fonction rénale) et du bilan sanguin électrolytique est recommandée. Lorsqu'un patient développe une déplétion volémique sous canagliflozine, l'arrêt temporaire du traitement par la canagliflozine peut être envisagé jusqu'à la correction de cet état. En cas d'arrêt du traitement, il convient de surveiller plus souvent la glycémie.

### Acidocétose diabétique

De rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), incluant des cas menaçant le pronostic vital, ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT2, dont la canagliflozine, au cours des essais cliniques et après commercialisation. Dans certains cas, la symptomatologie était atypique avec une augmentation seulement modérée de la glycémie, inférieure à 14 mmol/L (250 mg/dL). On ne sait pas si le risque de survenue d'une ACD est plus élevé avec des doses plus fortes de canagliflozine.

Le risque d'acidocétose diabétique doit être envisagé en présence de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleur abdominale, soif excessive, difficultés à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. En cas d'apparition de ces symptômes, une acidocétose doit immédiatement être recherchée, quelle que soit la glycémie du patient.

Chez les patients chez lesquels une ACD est suspectée ou a été diagnostiquée, le traitement par canagliflozine doit immédiatement être arrêté.

Le traitement doit être interrompu chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales majeures ou des maladies aiguës graves. Dans ces deux situations, le traitement par canagliflozine peut être repris après stabilisation de l'état de santé du patient.

Avant d'instaurer un traitement par canagliflozine, les antécédents du patient pouvant prédisposer à l'acidocétose doivent être pris en considération.

Les patients susceptibles de présenter un risque accru d'ACD incluent les patients avec une faible réserve fonctionnelle de cellules bêta (par exemple les patients atteints de diabète de type 2 ayant un faible taux de peptide C ou atteints de diabète auto-immun latent de l'adulte (LADA) ou les patients avec un antécédent de pancréatite), les patients avec des affections entraînant une diminution de la prise alimentaire ou une déshydratation sévère, les patients pour lesquels les doses d'insuline sont réduites et les patients ayant des besoins accrus en insuline en raison d'une maladie aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'une consommation excessive d'alcool. Les inhibiteurs du SGLT2 doivent être utilisés avec prudence chez ces patients.

La reprise d'un traitement par inhibiteur du SGLT2 chez les patients avec un antécédent d'ACD au cours d'un traitement par inhibiteur du SGLT2 n'est pas recommandée, à moins qu'un autre facteur déclenchant ait pu être clairement identifié et corrigé.

La sécurité et l'efficacité de la canagliflozine chez les patients atteints de diabète de type 1 n'ont pas été établies et la canagliflozine ne doit pas être utilisée pour le traitement de patients atteints de diabète de type 1. Les données limitées issues des essais cliniques suggèrent que l'ACD survient fréquemment lorsque des patients atteints de diabète de type 1 sont traités par des inhibiteurs du SGLT2.

### Hématocrite élevé

Une élévation de l'hématocrite a été observée avec le traitement par canagliflozine (voir rubrique 4.8) ; par conséquent, la prudence est recommandée chez les patients ayant déjà un hématocrite élevé.

### Patients âgés ( $\geq 65$ ans)

Les patients âgés peuvent avoir un risque accru de déplétion volémique, sont plus susceptibles d'être traités par des diurétiques et de présenter une insuffisance rénale. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, on a observé une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension). De plus, des diminutions plus importantes du DFGe ont été rapportées chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 4.8).

### Infections mycosiques génitales

L'apparition de candidoses vulvovaginales chez les femmes et de balanites ou de balanoposthites chez les hommes a été rapportée dans les études cliniques, du fait de l'inhibition des co-transporteurs de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) entraînant une augmentation de l'excrétion urinaire de glucose (voir rubrique 4.8). Les hommes et les femmes ayant des antécédents d'infections mycosiques génitales ont été plus susceptibles de développer une infection. Les balanites ou les balanoposthites sont principalement apparues chez des hommes non circoncis. Dans de rares cas, des phimosis ont été rapportés, ayant parfois nécessité une circoncision. La majorité des infections mycosiques génitales ont été traitées avec des traitements antifongiques topiques, prescrits par un professionnel de santé ou auto-administrés, tout en poursuivant le traitement par Invokana.

### Insuffisance cardiaque

L'expérience est limitée chez les patients de classe III selon la NYHA (classification de la New York Heart Association) ; par ailleurs, la canagliflozine n'a fait l'objet d'aucune étude clinique chez des patients de classe IV selon la NYHA.

### Bilan urinaire

En raison de son mécanisme d'action, les patients prenant de la canagliflozine auront un test de glucose urinaire positif.

### Intolérance au lactose

Les comprimés contiennent du lactose. Les patients atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp, ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Interactions pharmacodynamiques

#### Diurétiques

La canagliflozine peut majorer l'effet des diurétiques et peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension (voir rubrique 4.4).

#### Insuline et sécrétagogues de l'insuline

L'insuline et les sécrétagogues de l'insuline, comme les sulfamides hypoglycémiantes, peuvent entraîner une hypoglycémie. Par conséquent, une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en association avec la canagliflozine (voir rubriques 4.2 et 4.8).

## Interactions pharmacocinétiques

### Effet des autres médicaments sur la canagliflozine

Le métabolisme de la canagliflozine s'effectue principalement via la glucuronidation médiée par l'UDP glucuronosyl transférase 1A9 (UGT1A9) et 2B4 (UGT2B4). La canagliflozine est transportée par la glycoprotéine P (P-gp) et la BCRP (Breast Cancer Resistance Protein).

Les inducteurs enzymatiques (comme le millepertuis [*Hypericum perforatum*], la rifampicine, les barbituriques, la phénytoïne, la carbamazépine, le ritonavir, l'éfavirenz) sont susceptibles de diminuer l'exposition à la canagliflozine.

Après la co-administration de canagliflozine et de rifampicine (un inducteur de différents transporteurs actifs et d'enzymes métabolisant les médicaments), des diminutions de respectivement 51 % et 28 % de l'exposition systémique à la canagliflozine (ASC) et de la concentration maximale ( $C_{max}$ ) ont été observées. Ces diminutions d'exposition à la canagliflozine peuvent diminuer son efficacité.

En cas d'administration concomitante d'un médicament inducteur de ces protéines de transport et de ces enzymes UGT avec la canagliflozine, il convient d'instaurer une surveillance du contrôle glycémique pour évaluer la réponse à la canagliflozine. En cas d'administration concomitante d'un médicament inducteur de ces enzymes UGT avec la canagliflozine, il peut être envisagé d'augmenter la dose à 300 mg une fois par jour chez les patients qui tolèrent 100 mg de canagliflozine une fois par jour, avec un DFG<sub>e</sub>  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr  $\geq 60$  mL/min, et qui nécessitent un contrôle glycémique renforcé. Chez les patients avec un DFG<sub>e</sub> compris entre 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr comprise entre 45 mL/min et  $< 60$  mL/min traités de manière concomitante par canagliflozine 100 mg et par un inducteur d'enzyme UGT, nécessitant un contrôle glycémique renforcé, d'autres thérapies hypoglycémiantes doivent être envisagées (voir rubrique 4.2 et 4.4).

La cholestyramine peut potentiellement réduire l'exposition à la canagliflozine. La canagliflozine doit être prise 1 heure avant ou 4-6 heures après l'administration d'un chélateur de l'acide biliaire afin de minimiser les interférences possibles avec son absorption.

Des études d'interaction suggèrent que la pharmacocinétique de la canagliflozine n'est pas altérée par la metformine, l'hydrochlorothiazide, les contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et lévonorgestrel), la ciclosporine et/ou le probénécide.

### Effets de la canagliflozine sur les autres médicaments

**Digoxine** : L'association de canagliflozine à 300 mg une fois par jour pendant 7 jours à une dose unique de 0,5 mg de digoxine, suivie de 0,25 mg par jour pendant 6 jours, a entraîné une augmentation de 20 % de l'ASC et une augmentation de 36 % de la  $C_{max}$  de la digoxine, en raison d'une inhibition de la P-gp. Il a été observé que la canagliflozine inhibe la P-gp *in vitro*. Les patients prenant de la digoxine ou d'autres glucosides cardiotoniques (par exemple, digitoxine) doivent être surveillés de manière appropriée.

**Dabigatran** : l'administration concomitante de canagliflozine (inhibiteur faible de la P-gp) sur le dabigatran éxetilate (un substrat de la P-gp) n'a pas été étudiée. Comme les concentrations de dabigatran peuvent être augmentées en présence de canagliflozine, une surveillance (recherche de signes d'hémorragie ou d'anémie) doit être effectuée en cas d'association du dabigatran avec la canagliflozine.

**Simvastatine** : L'association de canagliflozine 300 mg une fois par jour pendant 6 jours à une dose unique de simvastatine (substrat de CYP3A4) 40 mg a entraîné une augmentation de 12 % de l'ASC et une augmentation de 9 % de la  $C_{max}$  de la simvastatine et une augmentation de 18 % de l'ASC et une augmentation de 26 % de la  $C_{max}$  de la simvastatine acide. L'augmentation de l'exposition à la simvastatine et à la simvastatine acide n'est pas considérée comme cliniquement significative.

L'inhibition de la BCRP par la canagliflozine au-niveau de l'intestin ne peut être exclue et une augmentation de l'exposition aux médicaments transportés par la BCRP (par exemple les statines telles que la rosuvastatine et certains agents anti-cancéreux) peut survenir.

Dans des études d'interaction, la canagliflozine à l'état d'équilibre n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la metformine, des contraceptifs oraux (éthinyloestradiol, lévonorgestrel), du glibenclamide, du paracétamol, de l'hydrochlorothiazide, ou de la warfarine.

#### Interférence médicament / test de laboratoire

##### Test 1,5-AG

L'augmentation de l'excrétion urinaire du glucose (UGE) avec Invokana peut faussement baisser les taux de 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) et rend la mesure du 1,5-AG non fiable pour l'évaluation du contrôle glycémique. Par conséquent, le test 1,5-AG ne doit pas être utilisé pour l'évaluation du contrôle glycémique chez les patients sous canagliflozine. Pour plus de détails, il est conseillé de contacter le fabricant du test 1,5-AG.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation de la canagliflozine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité de reproduction (voir rubrique 5.3). La canagliflozine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse. Quand une grossesse est détectée le traitement par la canagliflozine doit être arrêté.

### Allaitement

On ne sait pas si la canagliflozine et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la canagliflozine/métabolites dans le lait, ainsi que des effets pharmacologiques chez la progéniture allaitée des rates et chez les rats juvéniles exposés à la canagliflozine (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. La canagliflozine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

### Fertilité

L'effet de la canagliflozine sur la fertilité n'a pas été étudié chez l'Homme. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé dans les études chez l'animal (voir rubrique 5.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

La canagliflozine n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être informés du risque d'hypoglycémie lorsque la canagliflozine est utilisée en association à l'insuline ou un sécrétagogue de l'insuline, ainsi que du risque accru d'effets indésirables liés à la déplétion volémique, comme les sensations vertigineuses posturales (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

La sécurité de la canagliflozine a été évaluée chez 10 285 patients atteints de diabète de type 2, dont 3 139 patients traités par la canagliflozine 100 mg et 3 506 patients traités par la canagliflozine 300 mg, ayant reçu le médicament au cours de neuf études cliniques de phase 3, contrôlées, en double aveugle.

L'évaluation principale de la sécurité et de la tolérance a été effectuée dans une analyse poolée (n = 2 313) de quatre études cliniques contrôlées *versus* placebo de 26 semaines (en monothérapie et en association à metformine, à metformine + sulfamide hypoglycémiant et à metformine + pioglitazone). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement ont été l'hypoglycémie, lors de l'association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant, les candidoses vulvovaginales, les infections des voies urinaires, ainsi que la polyurie ou la pollakiurie (mictions plus abondantes et plus fréquentes). Les effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement chez  $\geq 0,5\%$  de l'ensemble des patients traités par la canagliflozine dans ces études ont été des candidoses vulvovaginales (0,7 % des femmes traitées), ainsi que des balanites ou des balanoposthites (0,5 % des hommes traités). D'autres analyses de sécurité (incluant des données à long terme) ont été effectuées sur les données correspondant à l'ensemble du programme d'études de la canagliflozine (études contrôlées *versus* placebo et *versus* comparateur actif) pour évaluer les effets indésirables rapportés, afin d'identifier les effets indésirables (voir tableau 1) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables présentés dans le tableau 1 sont issus des analyses poolées des quatre études contrôlées *versus* placebo de 26 semaines (n = 2 313) décrites ci-dessus. Les effets indésirables rapportés par l'utilisation post-commercialisation de la canagliflozine dans le monde entier sont aussi inclus dans ce tableau. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 1 : Tableau des effets indésirables (MedDRA) à partir des études contrôlées *versus* placebo<sup>a</sup> et de l'expérience post-commercialisation**

Classe de systèmes d'organes Fréquence	Effet indésirable
<b><i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i></b>	
Très fréquent	Hypoglycémie en association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant
Peu fréquent	Déshydratation*
Rare	Acidocétose diabétique**
<b><i>Affections du système nerveux</i></b>	
Peu fréquent	Sensation vertigineuse posturale*, Syncope*
<b><i>Affections vasculaires</i></b>	
Peu fréquent	Hypotension*, Hypotension orthostatique*
<b><i>Affections gastro-intestinales</i></b>	
Fréquent	Constipation, Soif <sup>b</sup> , Nausées
<b><i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i></b>	
Peu fréquent	Éruption cutanée <sup>c</sup> , Urticaire
Fréquence indéterminée	Angioœdème <sup>d</sup>
<b><i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i></b>	
Peu fréquent	Fracture osseuse <sup>e</sup>
<b><i>Affection du rein et des voies urinaires</i></b>	
Fréquent	Polyurie ou Pollakiurie <sup>f</sup> , Infection des voies urinaires (pyélonéphrite et sepsis urinaire ont été rapportés après la commercialisation)
Peu fréquent	Insuffisance rénale (principalement dans le contexte de déplétion volémique)

<b><i>Affections des organes de reproduction et du sein</i></b>	
Très fréquent	Candidose vulvovaginale <sup>** g</sup>
Fréquent	Balanite ou balanoposthite <sup>** h</sup>
<b><i>Investigations</i></b>	
Fréquent	Dyslipidémie <sup>l</sup> , Hématocrite augmenté <sup>** j</sup>
Peu fréquent	Créatininémie augmentée <sup>** k</sup> , Urémie augmentée <sup>** l</sup> , kaliémie augmentée <sup>** m</sup> , Phosphatémie augmentée <sup>n</sup>

\* Liées à une déplétion volémique ; voir rubrique 4.4.

\*\* Voir rubrique 4.4.

<sup>a</sup> Les profils de données de sécurité des études pivot individuelles (y compris les études menées chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée, les patients plus âgés [> 55 ans à < 80 ans], les patients ayant un risque CV plus élevé) ont généralement corroboré les effets indésirables présentés dans ce tableau.

<sup>b</sup> Soif inclut les termes soif, sécheresse buccale et polydipsie.

<sup>c</sup> Éruption cutanée inclut les termes éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustulaire et éruption vésiculaire.

<sup>d</sup> Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine.

<sup>e</sup> L'effet indésirable fracture osseuse a été rapporté respectivement dans 0.7% et 0.6% des cas pour canagliflozine 100 mg et 300 mg respectivement, par rapport à 0.3% pour le placebo. Voir la rubrique fracture osseuse ci-dessous pour des informations complémentaires.

<sup>f</sup> Polyurie ou pollakiurie incluent les termes polyurie, pollakiurie, mictions impérieuses, nycturie et augmentation du volume urinaire.

<sup>g</sup> Candidose vulvovaginale inclut les termes candidose vulvovaginale, infection mycosique vulvovaginale, vulvovaginite, infection vaginale, vulvite et infection génitale fongique.

<sup>h</sup> Balanite ou balanoposthite incluent les termes balanite, balanoposthite, balanite à *Candida* et infection génitale fongique.

<sup>i</sup> Le pourcentage moyen d'augmentation par rapport à la valeur initiale pour canagliflozine 100 mg et 300 mg *versus* placebo, était respectivement de 3,4% et 5,2% *versus* 0,9% pour le cholestérol total ; 9,4% et 10,3% *versus* 4,0% pour le HDL-cholestérol ; 5,7% et 9,3% *versus* 1,3% pour le LDL-cholestérol ; 2,2% et 4,4% *versus* 0,7% pour le cholestérol non-HDL ; 2,4% et 0,0% *versus* 7,6% pour les triglycérides.

<sup>j</sup> La variation moyenne de l'hématocrite par rapport à la valeur initiale était respectivement de 2,4% et 2,5% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 0,0% pour le placebo.

<sup>k</sup> Le pourcentage moyen de variation de la créatinine par rapport à la valeur initiale était respectivement de 2,8% et 4,0% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg comparé à 1,5% pour le placebo.

<sup>l</sup> Le pourcentage moyen de variation de l'urémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 17,1% et 18,0% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 2,7% pour le placebo.

<sup>m</sup> Le pourcentage moyen de variation de la kaliémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 0,5% et 1,0% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 0,6% pour le placebo.

<sup>n</sup> Le pourcentage moyen de variation de la phosphatémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 3,6% et 5,1% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 1,5% pour le placebo.

## Description de certains effets indésirables

### Effets indésirables liés à la déplétion volémique

Dans les analyses poolées des quatre études contrôlées *versus* placebo de 26 semaines, l'incidence de tous les effets indésirables liés à la déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension, déshydratation et syncope) a été de 1,2 % pour canagliflozine 100 mg, 1,3 % pour canagliflozine 300 mg et 1,1 % pour le placebo. Dans les deux études contrôlées *versus* traitement actif, l'incidence avec la canagliflozine a été similaire à celle observée avec les comparateurs actifs.

Dans l'étude cardiovasculaire dédiée, dans laquelle les patients étaient généralement plus âgés, avec un taux plus élevé de complications diabétiques, les incidences des effets indésirables liés à la déplétion volémique ont été de 2,8 % avec canagliflozine 100 mg, 4,6 % avec canagliflozine 300 mg et 1,9 % avec placebo.



Pour évaluer les facteurs de risque relatifs à ces effets indésirables, une analyse poolée à plus grande échelle (N = 9 439) a été menée chez des patients provenant de huit études de phase 3 contrôlées incluant les deux doses de canagliflozine. Dans cette analyse poolée, les patients traités par diurétiques de l'anse, les patients avec un DFGe initial  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et les patients âgés de 75 ans et plus avaient généralement des incidences supérieures de ces effets indésirables. Pour les patients sous diurétiques de l'anse, les incidences ont été de 3,2 % avec canagliflozine 100 mg et 8,8 % avec canagliflozine 300 mg, contre 4,7 % dans le groupe contrôle. Pour les patients avec un DFGe initial  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, les incidences ont été de 4,8 % avec canagliflozine 100 mg et 8,1 % avec canagliflozine 300 mg, contre 2,6 % dans le groupe témoin. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, les incidences ont été de 4,9 % avec canagliflozine 100 mg et 8,7 % avec canagliflozine 300 mg, contre 2,6 % dans le groupe contrôle (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Dans l'étude cardiovasculaire dédiée et l'analyse poolée à plus grande échelle, les arrêts de traitements dus à des effets indésirables liés à la déplétion volémique et à des effets indésirables graves liés à la déplétion volémique n'ont pas augmenté avec la canagliflozine.

#### Hypoglycémie en cas d'association à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline

La fréquence des hypoglycémies a été faible (environ 4 %) dans les différents groupes de traitement, y compris le groupe sous placebo, lorsque la canagliflozine a été utilisée en monothérapie ou en association à la metformine. Lorsque la canagliflozine a été ajoutée à une insulinothérapie, on a observé une hypoglycémie chez respectivement 49,3 %, 48,2 % et 36,8 % des patients traités par canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo et une hypoglycémie sévère s'est produite chez respectivement 1,8 %, 2,7 % et 2,5 % des patients traités par canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. Lorsque la canagliflozine a été ajoutée à un traitement par sulfamide hypoglycémiant, une hypoglycémie a été observée chez respectivement 4,1 %, 12,5 % et 5,8 % des patients traités par canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo (voir rubriques 4.2 et 4.5).

#### Infections mycosiques génitales

Une candidose vulvovaginale (incluant une vulvovaginite et une infection mycosique vulvovaginale) a été observée chez respectivement 10,4 % et 11,4 % des femmes traitées par canagliflozine 100 mg et canagliflozine 300 mg, contre 3,2 % chez les patientes sous placebo. La plupart des candidoses vulvovaginales sont apparues au cours des quatre premiers mois de traitement par canagliflozine. 2,3 % des femmes sous canagliflozine ont présenté plus d'une infection. Dans l'ensemble, 0,7 % des patientes ont arrêté le traitement par canagliflozine en raison d'une candidose vulvovaginale (voir rubrique 4.4).

Une balanite ou une balanoposthite à *Candida* a été observée chez respectivement 4,2 % et 3,7 % des hommes traités par canagliflozine 100 mg et canagliflozine 300 mg, contre 0,6 % chez les patients sous placebo. Chez les hommes sous canagliflozine, 0,9 % ont présenté plus d'une infection. Dans l'ensemble 0,5 % des patients ont arrêté la canagliflozine en raison d'une balanite ou d'une balanoposthite à *Candida*. De rares cas de phimosis ont été rapportés, ayant parfois nécessité une circoncision (voir rubrique 4.4).

#### Infections des voies urinaires

La survenue d'infections des voies urinaires a été plus fréquente sous canagliflozine 100 mg et 300 mg (respectivement 5,9 %, et 4,3 %), comparativement à la fréquence observée sous placebo (4,0 %). La plupart des infections ont été légères à modérées, sans augmentation de l'apparition des effets indésirables graves. Les sujets ont répondu à des traitements standards tout en continuant le traitement par canagliflozine.

#### Fracture osseuse

Dans une étude cardiovasculaire menée chez 4 327 patients atteints ou présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire, les taux d'incidence de fracture osseuse étaient respectivement de 1,6, 1,6 et 1,1 pour 100 patients-années d'exposition à 100 mg de canagliflozine, 300 mg de canagliflozine et au placebo, avec un déséquilibre de ce taux survenant initialement dans les 26 premières semaines de traitement. Dans les autres études avec la canagliflozine dans le diabète de type 2, qui ont inclus une

population diabétique générale d'environ 5 800 patients, aucune différence dans le risque de fracture n'a été observée par rapport au groupe contrôle. Après 104 semaines de traitement, la canagliflozine n'a pas affecté la densité minérale osseuse.

### Populations particulières

#### *Patients âgés ( $\geq 65$ ans)*

Dans une analyse poolée de huit études contrôlées *versus* placebo et/ou contrôlées *versus* comparateur actif, le profil de sécurité chez les patients âgés était généralement cohérent avec celui des patients plus jeunes. Les patients âgés de 75 ans et plus avaient une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la déplétion volémique (comme les sensation vertigineuse posturale, l'hypotension orthostatique, l'hypotension), avec des incidences respectivement de 4,9 %, 8,7 % et 2,6 % pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. Des diminutions du DFGe (-3,6 % et -5,2 %) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparativement au groupe contrôle (-3,0 %) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### *Patients ayant une insuffisance rénale (DFGe $< 60$ mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou ClCr $< 60$ mL/min)*

Les patients avec un DFGe initial  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr  $< 60$  mL/min avaient une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension), avec des incidences respectivement de 4,7 %, 8,1 % et 1,5 % pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le placebo (voir rubriques 4.2 et 4.4).

L'incidence globale de l'hyperkaliémie était plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, avec des incidences de respectivement 7,5 %, 12,3 % et 8,1 % pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le placebo. En général, ces augmentations de la kaliémie ont été transitoires et n'ont pas nécessité de traitement spécifique.

Des augmentations de la créatininémie de 10 à 11 % et de l'urémie d'environ 12 % ont été observées avec les deux doses de canagliflozine. La proportion de patients présentant des diminutions plus importantes du DFGe ( $> 30$  %) à tout moment pendant le traitement a été de respectivement 9,3 %, 12,2 % et 4,9 % sous canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. À la fin de l'étude, 3,0 % des patients traités par canagliflozine 100 mg, 4,0 % des patients traités par canagliflozine 300 mg et 3,3 % des patients traités par placebo ont présenté de telles diminutions (voir rubrique 4.4).

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

L'administration de doses uniques atteignant 1 600 mg de canagliflozine chez des sujets sains et l'administration de 300 mg de canagliflozine deux fois par jour pendant 12 semaines chez des patients atteints de diabète de type 2 ont généralement été bien tolérées.

### Traitement

En cas de surdosage, il est raisonnable de recourir aux mesures habituelles, par exemple, éliminer le produit non absorbé du tube digestif, effectuer une surveillance clinique, voire instaurer un traitement symptomatique le cas échéant. La canagliflozine a été très faiblement éliminée par une séance d'hémodialyse de 4 heures. La canagliflozine ne semble pas dialysable par dialyse péritonéale.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le traitement du diabète, autres médicaments hypoglycémisants, à l'exclusion des insulines. Code ATC : A10BX11.

#### Mécanisme d'action

Le co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), exprimé dans les tubules rénaux proximaux, est responsable de la majorité de la réabsorption du glucose filtré depuis la lumière tubulaire. Chez les patients diabétiques, la réabsorption rénale du glucose est augmentée, ce qui peut contribuer à l'élévation persistante de la glycémie. La canagliflozine est un inhibiteur du SGLT2, actif par voie orale. En inhibant le SGLT2, la canagliflozine diminue la réabsorption du glucose filtré et diminue le seuil rénal de réabsorption du glucose ( $RT_G$ ). Elle augmente ainsi l'excrétion urinaire du glucose (UGE), ce qui diminue les concentrations plasmatiques du glucose par ce mécanisme indépendant de l'insuline chez les patients atteints de diabète de type 2. L'augmentation de l'UGE sous l'effet de l'inhibition du SGLT2 conduit également à une diurèse osmotique, l'effet diurétique étant lui-même à l'origine d'une diminution de la pression artérielle systolique ; l'augmentation de l'UGE se traduit par une perte de calories et donc une diminution du poids corporel, comme l'ont démontré les études effectuées chez les patients atteints de diabète de type 2.

L'action de la canagliflozine, consistant à augmenter l'UGE et à diminuer ainsi directement la glycémie, est indépendante de l'insuline. Des études cliniques avec la canagliflozine ont permis d'observer une amélioration de l'homéostasie des cellules bêta (cellules bêta HOMA) et une amélioration de la réponse insulino-sécrétoire des cellules bêta à un repas mixte.

Dans les études de phase 3, l'administration de canagliflozine 300 mg avant le repas a permis de réduire davantage l'excursion glycémique postprandiale comparativement à la dose de 100 mg. Cet effet, observé à la dose de 300 mg de canagliflozine pourrait, en partie, être dû à une inhibition locale du SGLT1 intestinal (un transporteur intestinal important du glucose) liée aux fortes concentrations transitoires de canagliflozine dans la lumière intestinale avant l'absorption du médicament (la canagliflozine est un inhibiteur peu puissant du co-transporteur SGLT1). Les études ont mis en évidence une absence de malabsorption du glucose sous canagliflozine.

#### Effets pharmacodynamiques

Après l'administration de doses orales uniques et multiples de canagliflozine chez des patients diabétiques de type 2, des diminutions dose-dépendantes du  $RT_G$  et des augmentations de l'UGE ont été observées. À partir d'une valeur initiale de  $RT_G$  d'environ 13 mmol/l, une suppression maximale du  $RT_G$  moyen sur 24 heures a été observée avec la dose journalière à 300 mg, pour atteindre des valeurs d'environ 4 mmol/l à 5 mmol/l chez les patients diabétiques de type 2 dans les études de phase 1, ce qui suggère un faible risque d'hypoglycémie induite par le traitement. Les diminutions du  $RT_G$  ont conduit à une augmentation de l'UGE chez les sujets diabétiques de type 2 traités par 100 mg ou 300 mg de canagliflozine, comprise entre 77 g/jour et 119 g/jour dans les études de phase 1 ; l'UGE observée se traduit par une perte de 308 kcal/jour à 476 kcal/jour. Les diminutions de  $RT_G$  et les augmentations de l'UGE ont persisté pendant un traitement de 26 semaines chez des patients diabétiques de type 2. Des augmentations modérées (généralement < 400 mL-500 mL) du volume urinaire quotidien ont été observées ; elles se sont atténuées après plusieurs jours de traitement. La canagliflozine a augmenté de façon transitoire l'excrétion urinaire d'acide urique (augmentation de 19 % par rapport aux valeurs initiales le jour 1, avec une diminution progressive à 6 % le jour 2 et à 1 % le jour 13). Cette augmentation a été accompagnée d'une réduction prolongée de l'uricémie, d'environ 20 %.

Dans une étude à dose unique chez des patients diabétiques de type 2, l'administration de 300 mg avant un repas mixte a retardé l'absorption intestinale du glucose et a diminué la glycémie postprandiale par un mécanisme rénal mais aussi non rénal.

## Efficacité et sécurité clinique

Au total, 10 285 patients diabétiques de type 2 ont participé à neuf études contrôlées en double aveugle sur l'efficacité et la sécurité clinique menées pour évaluer les effets d'Invokana sur le contrôle glycémique. La distribution ethnique était de 72 % d'origine caucasienne, 16 % d'origine asiatique, 4 % d'origine afro-américaine et 8 % d'autres. 16 % de patients étaient d'origine hispanique. Environ 58 % des patients étaient des hommes. Les patients avaient un âge moyen de 59,6 ans (de 21 ans à 96 ans), avec 3 082 patients âgés de 65 ans et plus et 510 patients âgés de plus de 75 ans. 58 % des patients présentaient un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Dans le programme de développement clinique, 1 085 patients avec un DFGe initial compris entre 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ont été évalués.

### Études contrôlées versus placebo

La canagliflozine a été étudiée en monothérapie, bithérapie avec la metformine, bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant, trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, trithérapie avec la metformine et la pioglitazone et en association à l'insuline (tableau 2). En général, la canagliflozine a produit des résultats cliniquement et statistiquement significatifs ( $p < 0,001$ ) par rapport au placebo concernant le contrôle glycémique, y compris le taux d'HbA<sub>1c</sub>, le pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub>  $< 7$  %, la modification de la glycémie à jeun par rapport aux valeurs initiales et la glycémie postprandiale à 2 heures. En outre, des diminutions du poids corporel et de la pression artérielle systolique par rapport au placebo ont été observées.

**Tableau 2 : Résultats d'efficacité des études cliniques contrôlées versus placebo<sup>a</sup>**

<b>Monothérapie (26 semaines)</b>			
	<b>Canagliflozine</b>		<b>Placebo (N = 192)</b>
	<b>100 mg (N = 195)</b>	<b>300 mg (N = 197)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,06	8,01	7,97
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-0,77	-1,03	0,14
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-0,91 <sup>b</sup> (-1,09 ; -0,73)	-1,16 <sup>b</sup> (-1,34 ; -0,98)	Sans objet <sup>c</sup>
<b>Patients (%) atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> <math>&lt; 7</math> %</b>	44,5 <sup>b</sup>	62,4 <sup>b</sup>	20,6
<b>Poids corporel</b>			
Valeur initiale (moyenne) en kg	85,9	86,9	87,5
Pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-2,8	-3,9	-0,6
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-2,2 <sup>b</sup> (-2,9 ; -1,6)	-3,3 <sup>b</sup> (-4,0 ; -2,6)	Sans objet <sup>c</sup>
<b>Bithérapie avec la metformine (26 semaines)</b>			
	<b>Canagliflozine + metformine</b>		<b>Placebo + metformine (N = 183)</b>
	<b>100 mg (N = 368)</b>	<b>300 mg (N = 367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	7,94	7,95	7,96
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-0,79	-0,94	-0,17
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76 ; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91 ; -0,64)	Sans objet <sup>c</sup>
<b>Patients (%) atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> <math>&lt; 7</math> %</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8

<b>Poids corporel</b>			
Valeur initiale (moyenne) en kg	88,7	85,4	86,7
Pourcentage moyen de variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-3,7	-4,2	-1,2
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1 ; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5 ; -2,3)	Sans objet <sup>c</sup>
<b>Trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (26 semaines)</b>			
	<b>Canagliflozine + metformine et sulfamide hypoglycémiant</b>		<b>Placebo + metformine et sulfamide hypoglycémiant (N = 156)</b>
	<b>100 mg (N = 157)</b>	<b>300 mg (N = 156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,13	8,13	8,12
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-0,85	-1,06	-0,13
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90 ; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11 ; -0,73)	Sans objet <sup>c</sup>
<b>Patients (%) atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Poids corporel</b>			
Valeur initiale (moyenne) en kg	93,5	93,5	90,8
Pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-2,1	-2,6	-0,7
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1 ; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7 ; -1,3)	Sans objet <sup>c</sup>
<b>En association à l'insuline<sup>d</sup> (18 semaines)</b>			
	<b>Canagliflozine + insuline</b>		<b>Placebo + insuline (N = 565)</b>
	<b>100 mg (N = 566)</b>	<b>300 mg (N = 587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,33	8,27	8,20
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-0,63	-0,72	0,01
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73 ; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82 ; -0,65)	Sans objet <sup>c</sup>
<b>Patients (%) atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Poids corporel</b>			
Valeur initiale (moyenne) en kg	96,9	96,7	97,7
Pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-1,8	-2,3	0,1
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 97,5 %)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2 ; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8 ; -2,0)	Sans objet <sup>c</sup>

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

<sup>b</sup> p < 0,001 comparativement au placebo.

<sup>c</sup> Non applicable.

<sup>d</sup> canagliflozine en association à l'insuline (avec ou sans autres médicaments hypoglycémiants).

Outre les études ci-dessus, les résultats d'efficacité observés sur la glycémie dans une sous-étude de bithérapie de 18 semaines avec un sulfamide hypoglycémiant et une étude de trithérapie de 26 semaines avec la metformine et la pioglitazone ont été généralement comparables à ceux observés dans d'autres études.

### Études contrôlées versus comparateur actif

La canagliflozine a été comparée au glimépiride en bithérapie avec la metformine et à la sitagliptine en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (tableau 3). Canagliflozine 100 mg en bithérapie avec la metformine a entraîné des diminutions similaires de taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport aux valeurs initiales et à une dose de 300 mg a entraîné des diminutions supérieures ( $p < 0,05$ ) de l'HbA<sub>1c</sub>, comparativement au glimépiride, ce qui démontre la non-infériorité. Une proportion plus faible de patients traités par canagliflozine 100 mg (5,6 %) et canagliflozine 300 mg (4,9 %) a présenté au moins un épisode/événement d'hypoglycémie au cours des 52 semaines de traitement, comparativement au groupe traité par glimépiride (34,2 %). Dans une étude comparant la canagliflozine 300 mg à la sitagliptine 100 mg en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, la canagliflozine a été à l'origine de diminutions non inférieures ( $p < 0,05$ ) et supérieures ( $p < 0,05$ ) du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport à la sitagliptine. L'incidence des épisodes/événements d'hypoglycémies sous canagliflozine 300 mg et sitagliptine 100 mg a été respectivement de 40,7 % and 43,2 %. Des améliorations significatives du poids corporel et des diminutions significatives de la pression artérielle systolique ont également été observées comparativement au glimépiride et à la sitagliptine.

**Tableau 3 : Résultats d'efficacité des études cliniques contrôlées versus comparateur actif<sup>a</sup>**

<b>Comparaison au glimépiride en bithérapie avec la metformine (52 semaines)</b>			
	<b>Canagliflozine + metformine</b>		<b>Glimépiride (titré) + metformine (N = 482)</b>
	<b>100 mg (N = 483)</b>	<b>300 mg (N = 485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	7,78	7,79	7,83
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-0,82	-0,93	-0,81
Différence par rapport au glimépiride (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11 ; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22 ; -0,02)	Sans objet <sup>c</sup>
<b>Patients (%) atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Poids corporel</b>			
Valeur initiale (moyenne) en kg	86,8	86,6	86,6
Pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-4,2	-4,7	1,0
Différence par rapport au glimépiride (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7 ; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2 ; -5,1)	Sans objet <sup>c</sup>
<b>Comparaison à la sitagliptine en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (52 semaines)</b>			
	<b>Canagliflozine 300 mg + metformine et sulfamide hypoglycémiant (N = 377)</b>	<b>Sitagliptine 100 mg + metformine et sulfamide hypoglycémiant (N = 378)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,12	8,13	
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-1,03	-0,66	
Différence par rapport à la sitagliptine (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50 ; -0,25)	NA <sup>c</sup>	
<b>Patients (%) atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	47,6	35,3	
<b>Poids corporel</b>			
Valeur initiale (moyenne) en kg	87,6	89,6	

Pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-2,5	0,3
Différence par rapport à la sitagliptine (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3 ; -2,2)	Sans objet <sup>c</sup>

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

<sup>b</sup>  $p < 0,05$ .

<sup>c</sup> Non applicable.

<sup>d</sup>  $p < 0,001$ .

### Populations particulières

Dans trois études menées dans des populations particulières (patients âgés, patients avec un DFG<sub>e</sub>  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et  $< 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et patients présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire ou une maladie cardiovasculaire avérée), la canagliflozine a été ajoutée chez des patients équilibrés par traitements antidiabétiques (régime alimentaire, monothérapie ou association thérapeutique).

### Patients âgés

Au total, 714 patients âgés de  $\geq 55$  ans à  $\leq 80$  ans (227 patients âgés de 65 ans à  $< 75$  ans et 46 patients âgés de 75 ans à  $\leq 80$  ans) ayant un contrôle glycémique insuffisant avec leur traitement antidiabétique en cours (médicaments hypoglycémiant et/ou régime alimentaire et pratique d'une activité physique) ont participé à une étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo pendant 26 semaines. Des modifications statistiquement significatives ( $p < 0,001$ ) par rapport aux valeurs initiales d'HbA<sub>1c</sub> comparativement au placebo, atteignant -0,57 % et -0,70 %, ont été observées pour la dose de 100 mg et celle de 300 mg respectivement (voir rubriques 4.2 et 4.8).

### Patients avec un DFG<sub>e</sub> $\geq 45$ mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et $< 60$ mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

Dans une analyse poolée des patients (N = 721) avec un DFG<sub>e</sub> initial  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, la canagliflozine a été à l'origine d'une diminution cliniquement significative du taux d'HbA<sub>1c</sub> comparativement au placebo, avec des valeurs atteignant -0,47 % pour 100 mg de canagliflozine et -0,52 % pour 300 mg de canagliflozine. Les patients avec un DFG<sub>e</sub> initial  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> traités par la canagliflozine 100 mg et 300 mg ont présenté des améliorations moyennes du poids corporel de respectivement -1,8 % et -2,0 % par rapport au placebo.

La majorité des patients avec un DFG<sub>e</sub> initial  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> étaient traités par insuline et/ou sulfamide hypoglycémiant (85 % [614/721]). Comme attendu lorsqu'un produit non associé à des hypoglycémies est ajouté à l'insuline et/ou à un sulfamide hypoglycémiant, une augmentation des épisodes/événements d'hypoglycémies a été observée lorsque la canagliflozine a été associée à l'insuline et/ou à un sulfamide hypoglycémiant (voir rubrique 4.8).

### Glycémie à jeun

Dans quatre études contrôlées *versus* placebo, le traitement par canagliflozine en monothérapie ou en association avec un ou deux médicaments hypoglycémiant oraux a provoqué des modifications moyennes de la glycémie à jeun, par rapport aux valeurs initiales, de -1,2 mmol/l à -1,9 mmol/l pour canagliflozine 100 mg et de -1,9 mmol/l à -2,4 mmol/l pour canagliflozine 300 mg, comparativement au placebo. Ces diminutions ont été maintenues pendant toute la période de traitement et étaient presque maximales dès le premier jour de traitement.

### Glycémie postprandiale

Lors d'une épreuve d'exposition à un repas mixte, canagliflozine en monothérapie ou en association avec un ou deux médicaments hypoglycémiant oraux a diminué la glycémie postprandiale, par rapport aux valeurs initiales, de respectivement -1,5 mmol/l à -2,7 mmol/l pour canagliflozine 100 mg et de -2,1 mmol/l à -3,5 mmol/l pour canagliflozine 300 mg, comparativement au placebo, en raison des diminutions des glycémies préprandiales et de la diminution des excursions glycémiques postprandiales.

### Poids corporel

Canagliflozine 100 mg et 300 mg en monothérapie et en association en bithérapie ou trithérapie a été à l'origine de diminutions statistiquement significatives du poids corporel à 26 semaines, comparativement au placebo. Dans deux études contrôlées *versus* comparateur actif de 52 semaines, comparant la canagliflozine au glimépiride et à la sitagliptine, il a été observé des diminutions moyennes prolongées et statistiquement significatives du poids corporel de respectivement - 4,2 % et - 4,7 % pour canagliflozine 100 mg et 300 mg associés à la metformine, comparativement à l'association de glimépiride et metformine (1,0 %). Cette diminution a été de - 2,5 % pour canagliflozine 300 mg en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, comparativement à la sitagliptine en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (0,3 %).

Un sous-ensemble de patients (N = 208) de l'étude en bithérapie avec la metformine, contrôlée *versus* comparateur actif, a subi des examens par absorptiométrie à rayons X double énergie (DXA) et une tomodensitométrie abdominale pour évaluer la composition corporelle. Il a ainsi été démontré qu'environ deux tiers de la perte de poids sous canagliflozine étaient dus à une perte de masse grasse, avec des quantités similaires de pertes de graisse viscérale et sous-cutanée abdominale. Deux cent onze (211) patients de l'étude clinique menée chez des patients âgés ont participé à une sous-étude évaluant la composition corporelle au moyen d'une analyse DXA. Cette étude a démontré qu'environ deux tiers de la perte de poids associée à la canagliflozine étaient dus à la perte de masse grasse, comparativement au placebo. Aucune modification significative de la densité osseuse dans les régions trabéculaires et corticales n'a été mise en évidence.

### Sécurité cardiovasculaire

Une méta-analyse intermédiaire pré-spécifiée des études cliniques de phases 2 et 3 a été effectuée sur les événements cardiovasculaires majeurs chez 9 632 patients diabétiques de type 2. Parmi ceux-ci 4 327 patients (44,9 %) ayant une maladie cardiovasculaire ou présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire, participent à une étude cardiovasculaire en cours. Concernant le critère d'évaluation principal composite (délai écoulé jusqu'à l'événement correspondant à un critère incluant les décès cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux non fatals, les infarctus du myocarde non fatals et les angors instables nécessitant une hospitalisation), le risque relatif pour la canagliflozine (les deux doses poolées) comparativement à l'ensemble des comparateurs, actifs et placebo, a été de 0,91 (IC 95 % : 0,68 - 1,22) ; par conséquent, aucune augmentation du risque cardiovasculaire n'a été mise en évidence sous canagliflozine par rapport aux comparateurs. Les risques relatifs pour les doses à 100 mg et 300 mg étaient similaires.

### Pression artérielle

Dans les études contrôlées *versus* placebo, le traitement par canagliflozine 100 mg et 300 mg a entraîné des diminutions moyennes de la pression artérielle systolique de respectivement -3,9 mmHg et -5,3 mmHg, comparativement au placebo (-0,1 mmHg). Un effet plus faible a été observé sur la pression artérielle diastolique, avec des modifications moyennes sous canagliflozine 100 mg et 300 mg de respectivement -2,1 mmHg et -2,5 mmHg, comparativement au placebo (-0,3 mmHg). Aucune modification notable de la fréquence cardiaque n'a été mise en évidence.

### Patients ayant un taux initial d'HbA<sub>1c</sub> > 10 % et ≤ 12 %

Une diminution du taux d'HbA<sub>1c</sub> (non ajustée en fonction du placebo) de respectivement -2,13 % et - 2,56 % pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, par rapport aux valeurs initiales a été observée dans une sous-étude chez des patients traités par canagliflozine en monothérapie ayant un taux initial d'HbA<sub>1c</sub> > 10 % et ≤ 12 %.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la canagliflozine dans un ou plusieurs sous-ensembles de la population pédiatrique atteinte d'un diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).



## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la canagliflozine est similaire chez les sujets sains et les patients diabétiques de type 2. Après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg ou 300 mg chez des sujets sains, la canagliflozine a été rapidement absorbée, avec des concentrations plasmatiques maximales apparaissant 1 heure à 2 heures après l'administration de la dose ( $T_{max}$  médian). La  $C_{max}$  plasmatique et l'ASC de la canagliflozine ont augmenté de manière dose-dépendante de 50 mg à 300 mg. La demi-vie ( $t_{1/2}$ ) (exprimée en moyenne  $\pm$  écart-type) a été respectivement de  $10,6 \pm 2,13$  heures et de  $13,1 \pm 3,28$  heures pour les doses de 100 mg et 300 mg. L'équilibre a été atteint après 4 jours à 5 jours de traitement par canagliflozine aux doses de 100 mg à 300 mg une fois par jour. La canagliflozine ne présente pas un profil de pharmacocinétique temps-dépendant et s'est accumulée dans le plasma jusqu'à 36 % après des doses multiples de 100 mg et 300 mg.

### Absorption

La biodisponibilité orale absolue moyenne de la canagliflozine est d'environ 65 %. La co-administration d'un repas riche en lipides avec la canagliflozine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la canagliflozine ; par conséquent, Invokana peut être pris avec ou sans aliments. Toutefois, en raison de la diminution potentielle des excursions glycémiques postprandiales liées au retard d'absorption intestinale du glucose, il est recommandé de prendre Invokana avant le premier repas de la journée (voir rubriques 4.2 et 5.1).

### Distribution

Le volume moyen de distribution de la canagliflozine à l'équilibre, après une seule perfusion intraveineuse chez des sujets sains, a été de 119 litres, ce qui suggère une distribution tissulaire importante. La canagliflozine est fortement liée aux protéines dans le plasma (99 %), principalement à l'albumine. La liaison aux protéines est indépendante des concentrations plasmatiques de la canagliflozine. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas modifiée de façon significative chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

### Biotransformation

La réaction d'*O*-glucuronidation est la voie d'élimination métabolique principale de la canagliflozine, qui est essentiellement transformée par les enzymes UGT1A9 et UGT2B4 en deux métabolites *O*-glucuronides inactifs. Le métabolisme (oxydatif) de la canagliflozine médié par CYP3A4 est minime (environ 7 %) chez l'homme.

Dans les études *in vitro*, la canagliflozine n'a pas inhibé les isoenzymes du cytochrome P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ou CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, ni induit les CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 lorsqu'elle était utilisée à des concentrations supérieures aux concentrations thérapeutiques. Aucun effet cliniquement pertinent sur le CYP3A4 n'a été observé *in vivo* (voir rubrique 4.5)

### Élimination

Après l'administration d'une dose orale unique de [ $C_{14}$ ]canagliflozine chez des sujets sains, 41,5 %, 7,0 % et 3,2 % de la dose radioactive administrée ont été retrouvés dans les fèces respectivement sous forme de canagliflozine, de métabolites hydroxylés et de métabolites *O*-glucuronide. La circulation entérohépatique de la canagliflozine a été 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 excrété sous forme de canagliflozine inchangée dans l'urine. La clairance rénale de la canagliflozine pour les doses à 100 mg et 300 mg était comprise entre 1,30 mL/min et 1,55 mL/min.

La canagliflozine est une substance à faible clairance, avec une clairance systémique moyenne d'environ 192 mL/min chez les sujets sains, après une administration intraveineuse.

### Populations particulières

#### Patients atteints d'insuffisance rénale

Une étude ouverte, à dose unique, a évalué la pharmacocinétique de la canagliflozine à 200 mg chez des sujets ayant différents degrés d'insuffisance rénale (classés selon la clairance de la créatinine (ClCr) d'après l'équation de Cockcroft-Gault), comparativement à des sujets sains. L'étude a inclus 8 sujets ayant une fonction rénale normale ( $ClCr \geq 80$  mL/min), 8 sujets ayant une insuffisance rénale légère ( $ClCr \geq 50$  mL/min et  $< 80$  mL/min), 8 sujets ayant une insuffisance rénale modérée ( $ClCr \geq 30$  mL/min et  $< 50$  mL/min) et 8 sujets ayant une insuffisance rénale sévère ( $ClCr < 30$  mL/min), ainsi que 8 sujets en insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse.

La  $C_{max}$  de la canagliflozine a été modérément augmentée respectivement de 13 %, 29 % et 29 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère, mais pas chez les sujets sous hémodialyse. Comparativement aux sujets sains, l'ASC plasmatique de la canagliflozine a été augmentée respectivement d'environ 17 %, 63 % et 50 % chez les sujets ayant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère, mais a été similaire chez les sujets en IRT et les sujets sains.

La canagliflozine a été éliminée de façon négligeable par hémodialyse.

#### Patients atteints d'insuffisance hépatique

Par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, les rapports des moyennes géométriques pour les  $C_{max}$  et les  $ASC_{\infty}$  de la canagliflozine ont été respectivement de 107 % et 110 %, chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et respectivement de 96 % et 111 %, chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique de classe B de Child-Pugh (modérée) après l'administration d'une dose unique de 300 mg de canagliflozine.

Ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Il n'existe aucune donnée clinique chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

#### Patients âgés ( $\geq 65$ ans)

L'âge n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la canagliflozine, d'après une analyse pharmacocinétique en population (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

#### Population pédiatrique

Aucune étude décrivant la pharmacocinétique de la canagliflozine chez les patients pédiatriques n'a été conduite.

#### Autres populations particulières

##### Pharmacogénétique

UGT1A9 et UGT2B4 sont toutes deux soumises au polymorphisme génétique. Dans une analyse poolée de données cliniques, des augmentations de l'ASC (aire sous la courbe) de la canagliflozine de 26 % ont été observées chez des sujets porteurs de l'allèle UGT1A9\*1/\*3 et 18 % chez les sujets porteurs de l'allèle UGT2B4\*2/\*2. Ces augmentations de l'exposition à la canagliflozine ne sont pas censées être cliniquement pertinentes. L'influence de l'homozygotie (UGT1A9\*3/\*3, fréquence  $< 0,1\%$ ) est probablement plus marquée, mais n'a pas été étudiée.

Sexe, origine ethnique ou indice de masse corporelle n'ont aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la canagliflozine d'après une analyse pharmacocinétique en population.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

La canagliflozine n'a montré aucun effet sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, à des expositions jusqu'à 19 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'Homme.

Dans une étude du développement embryo-fœtal chez le rat, des retards d'ossification des métatarses ont été observés à des expositions systémiques 73 fois et 19 fois plus élevées que les expositions cliniques aux doses de 100 mg et 300 mg. On ne sait pas si les retards d'ossification peuvent être attribués aux effets de la canagliflozine sur l'homéostasie calcique observés chez les rats adultes. Des retards d'ossification ont également été observés pour l'association canagliflozine et metformine, qui étaient plus importants que pour la metformine seule à des expositions de canagliflozine 43 fois et 12 fois plus élevées que les expositions cliniques aux doses 100 mg et 300 mg.

Dans une étude de développement pré- et post-natal, la canagliflozine administrée à des rates depuis le 6<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'au 20<sup>ème</sup> jour d'allaitement, a entraîné une diminution du poids de la progéniture mâle et femelle, à des doses maternelles toxiques > 30mg/kg/jour (exposition > 5,9 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'Homme). La toxicité maternelle était limitée à une diminution de la prise de poids.

Lors d'une étude chez le rat juvénile, l'administration de canagliflozine du 1<sup>er</sup> au 90<sup>ème</sup> jour postnatal n'a pas montré une sensibilité accrue par rapport aux effets observés chez les rats adultes. Cependant, une dilatation du pyélon a été remarquée avec la dose sans effet observable (NOEL = No Observed Effect Level), à des doses d'exposition 2,4 fois et 0,6 fois l'exposition clinique aux doses de 100 mg et 300 mg respectivement et ne s'est pas pleinement inversée pendant la période de récupération d'environ un mois. Les résultats rénaux persistants chez les rats juvéniles peuvent sans doute être attribués à la capacité réduite du rein en développement du rat à gérer l'augmentation des volumes d'urine liée à la canagliflozine, étant donné que la maturation fonctionnelle du rein du rat se poursuit jusqu'à l'âge de 6 semaines.

La canagliflozine n'a pas augmenté l'incidence des tumeurs chez les souris mâles et femelles lors d'une étude de 2 ans à des doses de 10, 30 et 100 mg/kg. La dose la plus élevée de 100 mg/kg correspondait à 14 fois la dose clinique de 300 mg d'après l'ASC. La canagliflozine a augmenté l'incidence de tumeurs testiculaires à cellules de Leydig chez les rats mâles pour toutes les doses testées (10, 30 et 100 mg/kg); la plus faible dose de 10 mg/kg correspond à environ 1,5 fois la dose clinique de 300 mg d'après l'ASC. Les doses supérieures de canagliflozine (100 mg/kg) chez les rats mâles et femelles ont augmenté l'incidence des phéochromocytomes et des tumeurs tubulaires rénales. D'après l'ASC, la NOEL de 30 mg/kg/jour pour les phéochromocytomes et les tumeurs tubulaires rénales correspond à environ 4,5 fois l'exposition à la dose clinique journalière de 300 mg. D'après les études mécanistiques cliniques et précliniques, les tumeurs à cellules de Leydig, les tumeurs tubulaires rénales et les phéochromocytomes sont considérés comme spécifiques au rat. Les tumeurs tubulaires rénales induites par la canagliflozine et les phéochromocytomes chez le rat semblent être dus à une malabsorption des glucides consécutive à l'action inhibitrice de la canagliflozine sur le SGLT1 dans les intestins de rats ; les études cliniques mécanistiques n'ont pas démontré de malabsorption des glucides chez l'homme à des doses de canagliflozine correspondant à 2 fois la dose clinique maximale recommandée. Les tumeurs à cellules de Leydig sont associées à une augmentation de l'hormone lutéinisante (LH), qui est un mécanisme connu de formation des tumeurs à cellules de Leydig chez le rat. Dans une étude clinique de 12 semaines, le taux de LH non stimulée n'a pas augmenté chez les patients masculins traités par canagliflozine.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Lactose anhydre

Cellulose microcristalline  
Hydroxypropylcellulose  
Croscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Alcool polyvinylique  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol 3350  
Talc

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette thermoformée unitaire perforée en Polychlorure de vinyle/Aluminium (PVC/alu).  
Présentations de 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 et 100 x 1 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/884/005 (10 comprimés)  
EU/1/13/884/006 (30 comprimés)  
EU/1/13/884/007 (90 comprimés)  
EU/1/13/884/008 (100 comprimés)

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 15 novembre 2013.

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**



## **A. ÉTIQUETAGE**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ETUI

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Invokana 100 mg comprimés pelliculés  
Invokana 300 mg comprimés pelliculés  
canagliflozine

### 2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé pelliculé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 100 mg de canagliflozine.  
Chaque comprimé pelliculé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 300 mg de canagliflozine.

### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.  
Voir la notice pour plus d'informations.

### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé  
10 x 1 comprimés pelliculés  
30 x 1 comprimés pelliculés  
90 x 1 comprimés pelliculés  
100 x 1 comprimés pelliculés

### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

### 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

### 8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/884/001 (100 mg - 10 comprimés)  
EU/1/13/884/002 (100 mg - 30 comprimés)  
EU/1/13/884/003 (100 mg - 90 comprimés)  
EU/1/13/884/004 (100 mg - 100 comprimés)  
EU/1/13/884/005 (300 mg - 10 comprimés)  
EU/1/13/884/006 (300 mg - 30 comprimés)  
EU/1/13/884/007 (300 mg - 90 comprimés)  
EU/1/13/884/008 (300 mg - 100 comprimés)

**13. NUMÉRO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

invokana 100 mg  
invokana 300 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Invokana 100 mg comprimé  
Invokana 300 mg comprimé  
canagliflozine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice: Information du patient

### Invokana 100 mg comprimés pelliculés Invokana 300 mg comprimés pelliculés canagliflozine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

#### **Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Invokana et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Invokana
3. Comment prendre Invokana
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Invokana
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Invokana et dans quel cas est-il utilisé?**

Invokana contient la substance active canagliflozine, qui appartient à un groupe de médicaments appelés « antidiabétiques oraux ».

« Les antidiabétiques oraux » sont des médicaments utilisés chez l'adulte pour traiter le diabète de type 2.

Ce médicament agit en augmentant la quantité de sucre éliminée dans l'urine par votre organisme. Cela permet de réduire la quantité de sucre dans votre sang.

Invokana peut être utilisé seul ou avec d'autres médicaments que vous pouvez prendre pour traiter votre diabète de type 2 (comme la metformine, l'insuline, un inhibiteur de la DPP-4 [comme la sitagliptine, la saxagliptine ou la linagliptine], un sulfamide hypoglycémiant [comme le glimépiride ou le glipizide], ou la pioglitazone) qui diminuent le taux de sucre dans le sang (glycémie). Il est possible que vous preniez déjà un ou plusieurs de ces médicaments pour traiter votre diabète de type 2.

Il est également important de continuer à suivre les conseils que votre médecin ou votre infirmier/ère vous a donnés en termes de régime alimentaire et d'activité physique.

#### **Qu'est-ce que le diabète de type 2 ?**

Le diabète de type 2 est une maladie durant laquelle votre organisme ne fabrique pas suffisamment d'insuline et cette dernière n'agit pas aussi bien qu'elle le devrait. Votre organisme peut également produire trop de sucre. Dans ce cas, le sucre (glucose) s'accumule dans le sang. Cette situation peut conduire à des états médicaux graves, tels qu'une maladie cardiaque, une maladie rénale, une cécité et une amputation.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Invokana?

### Ne prenez jamais Invokana :

- si vous êtes allergique à la canagliflozine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre ce médicament, et au cours du traitement :

- au sujet des moyens de prévention de la déshydratation.
- si vous avez un diabète de type 1 (votre organisme ne produit pas d'insuline). Invokana ne doit pas être utilisé pour traiter cette pathologie.
- si vous présentez une perte de poids rapide, des nausées ou des vomissements, des maux d'estomac, une soif excessive, une respiration rapide et profonde, une confusion, une somnolence ou une fatigue inhabituelle, une odeur sucrée au niveau de votre souffle, un goût sucré ou métallique dans votre bouche ou une modification de l'odeur de vos urines ou de votre transpiration, prenez immédiatement contact avec un médecin ou l'hôpital le plus proche. Ces symptômes peuvent être le signe d'une « acidocétose diabétique » - un problème que vous pouvez rencontrer avec votre diabète en raison d'une élévation des taux de « corps cétoniques » dans vos urines ou votre sang, visible par des tests. Le risque de développer une acidocétose diabétique peut être augmenté en cas de jeûne prolongé, de consommation excessive d'alcool, de déshydratation, de diminution soudaine de dose d'insuline, ou de besoin accru en insuline en raison d'une intervention chirurgicale majeure ou d'une maladie grave.
- si vous souffrez d'acidocétose diabétique (une complication du diabète se manifestant par une augmentation du sucre dans le sang, une perte de poids rapide, des nausées ou des vomissements). Invokana ne doit pas être utilisé pour traiter cette pathologie
- si vous avez des problèmes rénaux graves ou si vous êtes sous dialyse
- si vous avez des problèmes hépatiques sévères
- si vous avez déjà eu une maladie cardiaque grave ou avez eu un accident vasculaire cérébral
- si vous prenez des médicaments pour baisser la pression artérielle (anti-hypertenseurs) ou avez déjà eu une pression artérielle basse (hypotension). Vous trouverez plus d'informations ci-dessous dans la rubrique « Autres médicaments et Invokana ».

Si l'une des situations mentionnées ci-dessus s'applique à votre situation (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre ce médicament.

### Fonction rénale

Votre fonction rénale devra être contrôlée par une simple analyse de sang, avant l'instauration du traitement et en cours de traitement.

### Glucose urinaire

En raison du mode d'action de ce médicament, le test de sucre (glucose) dans vos urines sera positif.

### Enfants et adolescents

Invokana n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

### Autres médicaments et Invokana

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, ce médicament peut affecter le fonctionnement de certains autres médicaments. Inversement, certains autres médicaments peuvent affecter le fonctionnement de ce médicament.

Vous devez en particulier informer votre médecin si vous prenez un des médicaments suivants :

- autres anti-diabétiques - insuline ou sulfamide hypoglycémiant (comme le glimépiride ou le

- glipizide) – votre médecin pourra envisager de diminuer la dose afin d'éviter une diminution trop importante de votre taux de sucre dans le sang (hypoglycémie)
- médicaments utilisés pour réduire votre pression sanguine (anti-hypertenseurs), incluant les diurétiques (médicaments utilisés pour éliminer l'excès d'eau dans l'organisme), dans la mesure où ces médicaments peuvent abaisser votre pression sanguine en éliminant l'excès d'eau dans votre organisme. Des signes possibles d'une perte trop importante de liquide par votre corps sont listés au début de la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ».
  - millepertuis (médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression)
  - carbamazépine, phénytoïne, ou phénobarbital (médicaments anti-épileptiques)
  - efavirenz ou ritonavir (médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH)
  - rifampicine (antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose)
  - cholestyramine (médicament utilisé pour réduire les taux de cholestérol dans le sang). Voir la rubrique 3 « Comment prendre ce médicament ».
  - digoxine ou digitoxine (médicaments utilisés pour traiter certains problèmes cardiaques). Il sera peut-être nécessaire de vérifier votre taux sanguin de digoxine ou de digitoxine, en cas de prise associée à Invokana.
  - dabigatran (médicament anti-coagulant qui diminue le risque de formation de caillot sanguin)

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ou de continuer à prendre ce médicament. Invokana ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Parlez à votre médecin pour connaître la meilleure façon d'arrêter Invokana et de contrôler votre glycémie, dès que vous apprenez que vous êtes enceinte.

Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous allaitez. Parlez à votre médecin pour savoir si vous devez arrêter de prendre ce médicament ou arrêter d'allaiter.

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

Invokana n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire, faire de la bicyclette, et à utiliser des outils ou des machines. Toutefois, des sensations vertigineuses ou des étourdissements ont été rapportés, qui peuvent affecter votre capacité à conduire des véhicules, à faire de la bicyclette, ou à utiliser des outils ou des machines.

La prise d'Invokana avec d'autres médicaments antidiabétiques appelés sulfamides hypoglycémifiants (comme le glimépiride ou le glipizide) ou avec l'insuline peut augmenter le risque d'abaisser le taux de sucre dans le sang (hypoglycémie), qui se manifeste par des signes tels que vision floue, picotements au niveau des lèvres, tremblements, transpiration, pâleur, changement d'humeur ou sensation d'anxiété ou de confusion. Ces manifestations sont susceptibles d'interférer sur votre capacité à conduire, faire de la bicyclette et utiliser des outils ou des machines. Informez votre médecin dès que possible si vous présentez l'un des signes d'hypoglycémie.

### **Invokana contient du lactose**

Si votre médecin vous a dit que vous étiez intolérant à certains sucres, adressez-vous à lui avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre Invokana ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Posologie**

- La dose initiale recommandée d'Invokana est d'un comprimé à 100 mg par jour. Votre médecin décidera s'il faut augmenter ou non votre dose à 300 mg.



- Il est possible que votre médecin limite votre dose à 100 mg si vous présentez un problème rénal.
- Votre médecin vous prescrira la dose qui vous est appropriée.

### **Prise de ce médicament**

- Avalez le comprimé entier avec un demi verre d'eau
- Vous pouvez prendre votre comprimé avec ou sans nourriture. Il est préférable de prendre votre comprimé avant le premier repas de la journée.
- Essayez de le prendre à la même heure chaque jour. Cela vous aidera à vous rappeler de le prendre.
- Si votre médecin vous a prescrit de la canagliflozine en même temps qu'un chélateur de l'acide biliaire comme la cholestyramine (un médicament qui diminue le cholestérol), vous devez prendre la canagliflozine au moins 1 heure avant ou 4 heures après le chélateur de l'acide biliaire.

Il est possible que votre médecin prescrive Invokana avec un autre médicament antidiabétique. Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les instructions de cette notice ou les indications de votre médecin, pour obtenir les meilleurs résultats pour votre santé.

### **Régime alimentaire et exercice physique**

Pour contrôler votre diabète, vous devez continuer à suivre les conseils de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en termes de régime alimentaire et d'exercice physique. En particulier si vous suivez un régime diabétique de contrôle du poids, continuez à le suivre en prenant ce médicament.

### **Si vous avez pris plus d'Invokana que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de ce médicament que vous n'auriez dû, signalez-le immédiatement à un médecin.

### **Si vous oubliez de prendre Invokana**

- Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous en rappelez. Cependant, si la prise est proche de celle de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée.
- Ne prenez pas de dose double (deux doses le même jour) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Invokana**

Votre taux de sucre dans le sang est susceptible d'augmenter si vous arrêtez de prendre ce médicament. N'interrompez pas le traitement par Invokana sans en avoir parlé au préalable à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Arrêtez de prendre Invokana et consultez un médecin dès que possible si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants :**

### **Déshydratation (peu fréquent, peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)**

- perte d'une quantité trop importante de liquides (déshydratation). Ceci arrive plus fréquemment chez les personnes âgées (de plus de 75 ans), les personnes ayant des problèmes rénaux et les personnes prenant des diurétiques.  
Les signes possibles de déshydratation sont :
  - sensation d'étourdissement ou vertigineuse
  - perte de connaissance (évanouissement) ou sensations vertigineuses ou perte de

- connaissance au moment du passage en position debout
- bouche très sèche ou collante, sensation de soif intense
- sensation de très grande faiblesse ou de fatigue
- difficulté ou impossibilité d'uriner
- rythme cardiaque rapide.

**Contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :**

**Acidocétose diabétique (rare, peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)**

Voici les signes d'une acidocétose diabétique (voir aussi rubrique 2 Avertissements et précautions) :

- augmentation des taux de "corps cétoniques" dans vos urines ou votre sang
- perte de poids rapide
- nausées ou vomissements
- douleur à l'estomac
- soif excessive
- respiration rapide et profonde
- confusion
- somnolence ou fatigue inhabituelle
- une odeur sucrée au niveau de votre souffle, un goût sucré ou métallique dans votre bouche ou une modification de l'odeur de vos urines ou de votre transpiration.

Ceci peut survenir indépendamment du taux sanguin de glucose. Le médecin peut décider d'arrêter le traitement par Invokana de façon temporaire ou définitive.

**Informez votre médecin dès que possible si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants : Hypoglycémie (très fréquent, peut affecter plus d'1 personne sur 10)**

- faibles taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) - lors de la prise de ce médicament avec l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant (comme le glimépiride ou le glipizide). Les signes possibles d'hypoglycémie sont :
  - vision floue
  - picotements des lèvres
  - tremblements, transpiration, pâleur
  - changement d'humeur ou sentiment d'anxiété ou de confusion

Votre médecin vous indiquera comment traiter l'hypoglycémie et comment réagir si vous présentez l'un des signes mentionnés ci-dessus.

**Autres effets indésirables :**

**Très fréquents**

- infection vaginale mycosique.

**Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)**

- éruption cutanée ou rougeur du pénis ou du prépuce (infection mycosique)
- infections des voies urinaires
- modifications de l'action d'uriner (y compris urines plus fréquentes ou plus abondantes, besoin impérieux d'uriner, besoin d'uriner la nuit)
- constipation
- sensation de soif
- nausée
- les tests sanguins peuvent montrer des changements dans les taux de lipides sanguins (cholestérol) et des augmentations du nombre de globules rouges dans votre sang (hématocrite).

**Peu fréquents**

- éruption cutanée, ou rougeur cutanée – cela peut démanger et inclure des petites bosses, un suintement ou des vésicules.

- urticaire
- les tests sanguins peuvent montrer des changements liés à la fonction rénale (créatinine ou urée) ou du potassium.
- les tests sanguins peuvent montrer des augmentations de votre taux de phosphate dans le sang.
- fracture osseuse.
- insuffisance rénale (principalement suite à une perte trop importante de liquide par votre corps).

#### **Fréquence indéterminée**

- réaction allergique sévère (peut inclure un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge qui peut conduire à des difficultés respiratoires ou de déglutition).

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

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Invokana**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou présente des signes visibles de détérioration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient Invokana**

- La substance active est la canagliflozine.
  - Chaque comprimé contient 100 mg ou 300 mg de canagliflozine.
- Les autres composants sont :
  - noyau du comprimé : croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, lactose anhydre, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline
  - pelliculage : macrogol (3350), alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane (E171). Le comprimé à 100 mg contient également de l'oxyde de fer jaune (E172).

#### **Qu'est-ce qu'Invokana et contenu de l'emballage extérieur**

- Les comprimés d'Invokana 100 mg, sont des comprimés pelliculés jaunes en forme de gélule, de 11 mm de longueur, avec l'inscription « CFZ » sur une face et « 100 » sur l'autre face.
- Les comprimés d'Invokana 300 mg, sont des comprimés pelliculés blancs en forme de gélule, de 17 mm de longueur, avec l'inscription « CFZ » sur une face et « 300 » sur l'autre face.

Invokana est disponible en plaquettes thermoformées unitaires perforées PVC/aluminium. Les comprimés sont conditionnés en boîtes de 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1, ou 100 x 1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

**Fabricant**

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél : +32 14 64 94 11

**Lietuva**

UAB „Johnson & Johnson“  
Geležinio Vilkog. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel. : +370 5 278 68 88

**България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел. : +359 2 489 94 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel : +32 14 64 94 11

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov  
Tel. : +420 227 012 227

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123 Tel. : +36 1 884 2858

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Hammerbakken 19  
DK-3460 Birkerød  
Tlf : +45 45 94 82 82

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Hal-Luqa LQA 6000  
Tel. : +356 2397 6000

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel. : +49 2137 955-955

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel. : +31 13 583 73 73

**Eesti**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Eesti filiaal  
Lõõtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel.: +372 617 7410

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Postboks 144  
NO-1325-Lysaker  
Tlf : +47 24 12 65 00

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ : +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel. : +34 91 722 81 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél : 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićevo 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel : +44 1494 567 444

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatún 2  
IS-210 Garðabær  
Sími : +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel. : +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία Τηλ : +357 22 207 700

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel. : +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżdecka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel. : +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel. : +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Strada Tipografilor nr. 11-15, Clădirea S-Park,  
corp A2 et etaj 5  
013714 București ROMÂNIA  
Tel. : +40 21 2-07 1-800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel. : +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel. : +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel : +358 207 531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 7073  
SE-192 07 Sollentuna  
Tel. : +46 8 626 50 00

**Latvija**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel. : +371 678 93561

**Royaume-Uni**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel : +44 1494 567 444

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.