

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vokanamet 50 mg/850 mg comprimés pelliculés  
Vokanamet 50 mg/1 000 mg comprimés pelliculés  
Vokanamet 150 mg/850 mg comprimés pelliculés  
Vokanamet 150 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

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

### Vokanamet 50 mg/850 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine, équivalent à 50 mg de canagliflozine, et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

### Vokanamet 50 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine, équivalent à 50 mg de canagliflozine, et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

### Vokanamet 150 mg/850 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine, équivalent à 150 mg de canagliflozine, et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

### Vokanamet 150 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine, équivalent à 150 mg de canagliflozine, et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

### Vokanamet 50 mg/850 mg comprimés pelliculés

Comprimé rose, en forme de gélule, de 20 mm de long, pelliculé et gravé « CM » sur une face et « 358 » sur l'autre face.

### Vokanamet 50 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

Comprimé beige, en forme de gélule, de 21 mm de long, pelliculé et gravé « CM » sur une face et « 551 » sur l'autre face.

### Vokanamet 150 mg/850 mg comprimés pelliculés

Comprimé jaune clair, en forme de gélule, de 21 mm de long, pelliculé et gravé « CM » sur une face et « 418 » sur l'autre face.

### Vokanamet 150 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

Comprimé violet, en forme de gélule, 22 mm de long, pelliculé et gravé « CM » sur une face et « 611 » sur l'autre face.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Vokanamet est indiqué chez les adultes atteints de diabète de type 2, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique:

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée.
- en association avec d'autres médicaments indiqués dans le traitement du diabète chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine ainsi que ces médicaments
- chez les patients déjà traités par l'association canagliflozine et metformine sous forme de comprimés séparés.

Concernant les résultats d'études vis-à-vis de l'association de traitements, des effets sur le contrôle glycémique ainsi que des événements cardiovasculaires et des populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Adultes dont la fonction rénale est normale (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe]  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

La posologie du traitement hypoglycémiant par Vokanamet doit être adaptée au patient en fonction de son traitement en cours, de son efficacité et de sa tolérance, en prenant la dose journalière recommandée de 100 mg ou de 300 mg de canagliflozine, sans dépasser la dose maximale journalière recommandée de metformine par voie orale.

#### Patients insuffisamment contrôlés par la metformine à la dose maximale tolérée

Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine, la dose de Vokanamet initiale recommandée doit être de 50 mg de canagliflozine deux fois par jour, avec la dose de metformine déjà prise par le patient ou la dose appropriée la plus proche. Pour les patients qui tolèrent une dose de Vokanamet contenant 50 mg de canagliflozine et qui nécessitent un contrôle glycémique plus étroit, la posologie peut être augmentée à un comprimé de Vokanamet à 150 mg de canagliflozine deux fois par jour (voir ci-dessous et rubrique 4.4).

#### En relais d'un traitement par l'association de la canagliflozine et de la metformine sous forme de comprimés séparés

Chez les patients qui prenaient auparavant des comprimés séparés de canagliflozine et de metformine, le traitement par Vokanamet doit être instauré aux mêmes doses quotidiennes totales de canagliflozine et de metformine ou à la dose thérapeutique appropriée la plus proche de metformine.

Une adaptation de la posologie de canagliflozine (ajoutée à la dose optimale de metformine) doit être envisagée avant que le patient ne passe à Vokanamet.

Chez les patients qui tolèrent Vokanamet à 50 mg de canagliflozine et qui nécessitent un contrôle glycémique plus étroit, l'augmentation de la dose de Vokanamet à 150 mg de canagliflozine peut être envisagée.

Des précautions doivent être prises lors de l'augmentation de la posologie de Vokanamet de 50 mg à 150 mg de canagliflozine 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 hypoglycémisants), 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).

### Populations particulières

#### *Patients âgés*

Du fait que la metformine est en partie éliminée par les reins et que les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée, Vokanamet doit être utilisé avec prudence avec l'âge. Une évaluation régulière de la fonction rénale est nécessaire pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les sujets âgés. Le risque de déplétion volémique associé à la canagliflozine doit être pris en compte (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### *Insuffisance rénale*

Vokanamet est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min) (voir rubrique 4.3).

Un DFGe doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.

La dose journalière maximale de metformine doit, de préférence, être répartie en 2 à 3 prises quotidiennes.

Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique (voir rubrique 4.4) doivent être évalués avant d'envisager l'initiation d'un traitement par la metformine chez les patients avec un DFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Si aucun dosage adéquat de Vokanamet n'est disponible, les composants individuels doivent être utilisés à la place de l'association fixe (voir tableau 1).

**Tableau 1 : Recommandations concernant l'adaptation posologique**

DFGe ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Metformine	Canagliflozine
60-89	La dose journalière maximale est de 3 000 mg Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.	La dose journalière totale maximale est de 300 mg.
45-59	La dose journalière maximale est de 2 000 mg La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	La canagliflozine ne devrait pas être introduite. Les patients qui tolèrent la canagliflozine peuvent continuer le traitement à une dose journalière totale maximale de 100 mg.
30-44	La dose journalière maximale est de 1 000 mg La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	La canagliflozine ne devrait pas être utilisée.

< 30	La metformine est contre-indiquée.	La canagliflozine n'a pas été étudiée dans l'insuffisance rénale sévère.
------	------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------

#### *Insuffisance hépatique*

Vokanamet est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique en raison de la metformine (voir rubriques 4.3 et 5.2). Il n'y a pas d'expérience clinique avec Vokanamet chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Vokanamet 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

Vokanamet doit être pris par voie orale deux fois par jour au cours des repas, pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine. Les comprimés doivent être avalés entiers.

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que le patient s'en souvient sauf si c'est l'heure de prendre la dose suivante auquel cas les patients devront sauter la dose oubliée et prendre le médicament selon le schéma habituel d'administration.

#### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique) ;
- Précoma diabétique ;
- Insuffisance rénale sévère ( $\text{DFGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (voir rubriques 4.2 et 4.4) ;
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection grave, choc (voir rubrique 4.4) ;
- Maladie aiguë ou chronique pouvant provoquer une hypoxie tissulaire telle que : insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc ;
- Insuffisance hépatique, intoxication éthylique aiguë, alcoolisme (voir rubriques 4.2 et 4.5).

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

##### Acidose lactique

L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), Vokanamet doit être temporairement arrêté et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.

Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par Vokanamet. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de Vokanamet et immédiatement consulter un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin ( $< 7,35$ ), une augmentation du taux de lactates plasmatiques ( $> 5$  mmol/l) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

Le risque d'acidose lactique doit être envisagé en cas de signes non spécifiques tels que crampes musculaires avec troubles digestifs comme douleurs abdominales et asthénie sévère.

#### *Patients présentant une maladie mitochondriale connue ou suspectée :*

Chez les patients présentant une maladie mitochondriale connue telle que le syndrome d'encéphalomyopathie mitochondriale, acidose lactique et pseudo-épisodes vasculaires cérébraux (MELAS) et le diabète avec surdité de transmission maternelle (MIDD), la metformine n'est pas recommandée en raison du risque d'exacerbation de l'acidose lactique et de complications neurologiques pouvant conduire à une aggravation de la maladie. En cas de signes et symptômes évocateurs du syndrome MELAS ou du MIDD après la prise de metformine, le traitement par la metformine doit être interrompu immédiatement et un bilan diagnostique doit être réalisé rapidement.

#### Insuffisance rénale

La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG  $< 30$  mL/min et doit être temporairement interrompue dans des situations pouvant altérer la fonction rénale (voir rubrique 4.3).

La diminution de la fonction rénale est fréquente et asymptomatique chez le sujet âgé. Une prudence particulière s'impose lorsque la fonction rénale est susceptible d'être altérée, par exemple lors de l'instauration d'un traitement antihypertenseur ou diurétique ou en début de traitement par un AINS.

L'efficacité de la canagliflozine pour le contrôle glycémique dépend de la fonction rénale. L'efficacité est réduite chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et probablement nulle chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

Chez les patients ayant un DFG  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une CrCl  $< 60$  mL/min, les effets indésirables associés à la déplétion volémique (par exemple : vertiges positionnels, hypotension orthostatique, hypotension) ont été rapportés avec une incidence plus élevée, en particulier à la dose de 300 mg. De plus, chez ces patients, davantage d'augmentation du potassium et des augmentations plus importantes de la créatinine sérique et de l'azotémie ont été rapportées (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, la dose de canagliflozine doit être limitée à 100 mg par jour chez les patients présentant un DFG  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une CrCl  $< 60$  mL/min, et la canagliflozine ne devrait pas être utilisée à des fins de contrôle glycémique chez les patients présentant un DFG continuellement  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une CrCl  $< 45$  mL/min (voir rubrique 4.2).

#### Administration d'un produit de contraste iodé

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. Vokanamet doit être arrêté avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être repris qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (voir rubriques 4.2 et 4.5).

#### Interventions chirurgicales

Vokanamet contenant de la metformine, Vokanamet doit être interrompu au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

### Diminution/carence en vitamine B<sub>12</sub>

La metformine peut réduire les taux sériques de vitamine B<sub>12</sub>. Le risque de faibles taux de vitamine B<sub>12</sub> augmente avec la dose de metformine, la durée du traitement et/ou chez les patients présentant des facteurs de risque connus pour causer une carence en vitamine B<sub>12</sub>. En cas de suspicion de carence en vitamine B<sub>12</sub> (comme en cas d'anémie ou de neuropathie), les taux sériques de vitamine B<sub>12</sub> doivent être contrôlés. Une surveillance régulière de la vitamine B<sub>12</sub> peut être nécessaire chez les patients avec des facteurs de risque de carence en vitamine B<sub>12</sub>. Le traitement par la metformine doit être poursuivi tant qu'il est toléré et qu'il n'est pas contre-indiqué, et un traitement correctif approprié de la carence en vitamine B<sub>12</sub> doit être prescrit conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

### 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 journalière de 300 mg de canagliflozine et se sont produites plus fréquemment au cours des trois premiers mois (voir rubrique 4.8).

La prudence est requise chez les patients pour lesquels une baisse de la pression artérielle induite par la canagliflozine pourrait présenter un risque, tels que les patients avec une maladie cardio-vasculaire connue, les patients présentant 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 DFG<sub>e</sub> (> 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 Vokanamet, 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 Vokanamet, l'arrêt temporaire du traitement par Vokanamet 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 ainsi que des cas fatals, ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT2, dont la canagliflozine. 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'ACD semble être plus élevé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère qui ont besoin d'insuline.

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 Vokanamet doit immédiatement être arrêté.

Le traitement doit être interrompu chez les patients qui sont hospitalisés pour pathologies aiguës graves.

Interrompre le traitement par Vokanamet, si possible, pendant une période de temps appropriée (jours) avant toute intervention chirurgicale lourde y compris abdominale et bariatrique, ou tout autre procédure invasive associée à un jeûne prolongé. La surveillance des corps cétoniques dans le sang est recommandée. Un traitement hypoglycémiant alternatif est à envisager, y compris l'insuline.

Le contrôle de la cétonémie (taux de cétone dans le sang) est préféré à la cétonurie (taux de cétone dans l'urine). Le traitement par Vokanamet peut être repris quand les taux de corps cétoniques sont normaux et l'état du patient stabilisé.

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

L'acidocétose diabétique peut être prolongée après l'arrêt de Vokanamet chez certains patients, c'est-à-dire qu'elle peut durer plus longtemps que prévu compte tenu de la demi-vie plasmatique de la canagliflozine (voir rubrique 5.2). Une glucosurie prolongée a été observée avec une ACD persistante. Des facteurs indépendants de la canagliflozine pourraient être impliqués dans des périodes prolongées d'ACD. Une carence en insuline peut contribuer à une acidocétose diabétique prolongée et doit être corrigée lorsqu'elle est identifiée.

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 Vokanamet ne doit pas être utilisé pour le traitement de patients atteints de diabète de type 1. Les données limitées issues des études cliniques suggèrent que l'ACD survient fréquemment lorsque des patients atteints de diabète de type 1 sont traités par des inhibiteurs du SGLT2.

#### Amputations des membres inférieurs

Dans les études cliniques à long terme utilisant la canagliflozine chez des patients atteints de diabète de type 2 et souffrant d'une maladie cardiovasculaire (MCV) établie ou présentant au moins 2 facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, la canagliflozine était associée à un risque accru d'amputation des membres inférieurs par rapport au placebo (0,63 contre 0,34 événements pour 100 patients-années, respectivement) et cette augmentation survenait principalement dans l'orteil et le médio pied (voir rubrique 4.8). Dans une étude clinique à long terme de patients atteints de diabète de type 2 et de maladie rénale diabétique, aucune différence du risque d'amputation des membres inférieurs n'a été



observée chez les patients traités par canagliflozine 100 mg par rapport au placebo. Dans cette étude, les mesures de précaution indiquées ci-dessous ont été appliquées. Comme le mécanisme sous-jacent n'a pas été mis en évidence, les facteurs de risque d'amputation, hormis les facteurs de risque généraux, sont inconnus.

Avant d'initier un traitement par Vokanamet, il est nécessaire de prendre en compte les facteurs qui, dans les antécédents du patient, peuvent augmenter le risque d'amputation. À titre de mesures de précaution, il convient de surveiller attentivement les patients présentant un risque d'amputation plus élevé et de conseiller les patients sur l'importance des soins de routine préventifs du pied et du maintien d'une hydratation adéquate. Il convient également d'arrêter le traitement par Vokanamet chez les patients qui développent des événements susceptibles de précéder une amputation tels qu'un ulcère cutané au niveau des membres inférieurs, une infection, une ostéomyélite ou une gangrène.

#### Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)

Des cas de fasciite nécrosante du périnée (aussi appelée «gangrène de Fournier») survenus après mise sur le marché ont été rapportés chez des patients de sexe masculin et féminin prenant des inhibiteurs du SGLT2. Cet événement rare mais grave et mettant potentiellement en jeu le pronostic vital des patients nécessite une intervention chirurgicale et un traitement antibiotique en urgence.

Il convient de recommander aux patients de consulter un médecin s'ils développent des symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, un érythème ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises. Il convient de garder à l'esprit que la fasciite nécrosante peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, le traitement par Vokanamet doit être interrompu et un traitement rapide (comprenant des antibiotiques et un débridement chirurgical) doit être instauré.

#### Hématocrite élevé

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

#### Patients âgés

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, une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension) a été observée avec un traitement par canagliflozine. 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 avec canagliflozine, 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 ce qui, dans certains cas, a entraîné des phimosis et/ou 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 Vokanamet.

#### Infections des voies urinaires

Des cas d'infection des voies urinaires compliquée, y compris de pyélonéphrite et de sepsis urinaire,

survenus après mise sur le marché ont été rapportés chez des patients traités par canagliflozine et ont fréquemment mené à l'interruption du traitement. Une interruption temporaire de la canagliflozine doit être envisagée chez les patients présentant une infection des voies urinaires compliquée.

#### 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 du mécanisme d'action de la canagliflozine, les patients prenant Vokanamet auront un test de glucose urinaire positif.

#### Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Les études d'interactions pharmacocinétiques avec Vokanamet n'ont pas été réalisées ; ces études ont toutefois été menées avec chacune des substances actives (la canagliflozine et la metformine). Il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la canagliflozine ou de la metformine après co-administration de la canagliflozine (300 mg une fois par jour) et de la metformine (2 000 mg une fois par jour).

Canagliflozine

#### 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).

La canagliflozine n'est pas recommandée chez les patients traités par diurétiques de l'anse.

##### Insuline et sécrétagogues de l'insuline

L'insuline et les sécrétagogues de l'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, 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 Vokanamet (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 (aire sous la courbe, 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 Vokanamet 150 mg 2 fois par jour chez les patients qui tolèrent 50 mg 2 fois par jour de canagliflozine et qui nécessitent un contrôle glycémique plus étroit (voir rubriques 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.

##### *Lithium*

L'utilisation concomitante d'un inhibiteur du SGLT2 avec du lithium peut diminuer les concentrations sériques de lithium. Surveiller plus fréquemment la concentration sérique de lithium pendant le traitement par la canagliflozine, en particulier lors de l'initiation et des changements de posologie.

##### *Dabigatran*

L'administration concomitante de canagliflozine (inhibiteur faible de la P-gp) sur le dabigatran éxexilate (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 médicaments 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 la canagliflozine 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 Vokanamet. Pour plus de détails, il est conseillé de contacter le fabricant du test 1,5-AG.

### Metformine

#### Utilisations concomitantes déconseillées

##### Alcool

Une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique. La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée.

##### Produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés lors des examens radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale, entraînant une accumulation de metformine et un risque d'acidose lactique. Vokanamet doit être arrêté avant, ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être repris qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (voir rubriques 4.2 et 4.4).

##### Les médicaments cationiques

Les médicaments cationiques éliminés par sécrétion tubulaire rénale (par exemple la cimétidine), peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition avec les systèmes de transport tubulaire rénal communs. Une étude menée chez sept volontaires sains a montré que la cimétidine, administrée à raison de 400 mg deux fois par jour, augmentait l'ASC de la metformine de 50% et la  $C_{\max}$  de 81%. Il convient donc de surveiller étroitement le contrôle glycémique, d'adapter la dose dans l'intervalle posologique recommandé et d'envisager une modification du traitement antidiabétique en cas d'administration concomitante de médicaments cationiques, éliminés par sécrétion tubulaire rénale (voir rubriques 4.4 et 5.1).

##### Associations nécessitant des précautions d'emploi

Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.

Les glucocorticoïdes (systémiques et topiques), les bêta-2 agonistes et les diurétiques possèdent une activité hyperglycémiant intrinsèque. Il convient d'informer les patients et de contrôler plus fréquemment la glycémie, notamment en début de traitement par ce type de médicaments. Si nécessaire, la posologie des médicaments hypoglycémiant doit être adaptée pendant le traitement par l'autre médicament et après son arrêt.

En raison de leur potentiel à réduire la fonction rénale, les diurétiques (particulièrement les diurétiques de l'anse) associés à la metformine peuvent augmenter le risque d'acidose lactique.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation de la canagliflozine seule ou de Vokanamet chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal avec la canagliflozine ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Une grande quantité de données sur l'utilisation de la metformine chez les femmes enceintes (plus de 1 000 résultats d'exposition) provenant d'une étude de cohorte basée sur des registres et des données publiées (méta-analyses, études cliniques et registres) n'indique pas un risque augmenté de malformation congénitale. Les études effectuées chez l'animal avec la metformine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise-bas ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

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

### Allaitement

Aucune étude n'a été menée chez des animaux allaitants avec l'association de substances actives de Vokanamet. 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). La metformine est excrétée en petites quantités dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. Vokanamet ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

### Fertilité

L'effet de Vokanamet sur la fertilité n'a pas été étudié chez l'Homme. Aucun effet de la canagliflozine ou de la metformine 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

Vokanamet n'a aucun effet ou 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 Vokanamet 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

### Canagliflozine

#### Résumé du profil de sécurité

La sécurité de la canagliflozine a été évaluée chez 22 645 patients atteints de diabète de type 2, y compris l'évaluation de la canagliflozine en association avec la metformine chez 16 334 patients. De plus, une étude clinique de phase 2 contrôlée *versus* placebo en double aveugle de 18-semaines avec une dose administrée deux fois par jour (50 mg ou 150 mg de canagliflozine en association avec 500 mg de metformine) a été menée chez 279 patients dont 186 ont été traités avec de la canagliflozine en association avec la metformine.

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 2) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables présentés dans le tableau 2 sont issus des analyses poolées des études contrôlées *versus* placebo et comparateur actif 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. 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 2 : Tableau des effets indésirables (MedDRA) à partir des études contrôlées *versus* placebo<sup>c</sup> et comparateur actif et de l'expérience post-commercialisation**

<i>Classe de systèmes d'organes</i> Fréquence	Effet indésirable
<b><i>Infections et infestations</i></b>	
Très fréquent	Candidose vulvovaginale <sup>b,j</sup>
Fréquent	Balanite ou balanoposthite <sup>b,k</sup> , Infection des voies urinaires <sup>c</sup> (pyélonéphrite et sepsis urinaire ont été rapportés après la commercialisation)
Indéterminée	Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) <sup>d</sup>
<b><i>Affections du système immunitaire</i></b>	
Rare	Réaction anaphylactique
<b><i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i></b>	
Très fréquent	Hypoglycémie en association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant <sup>c</sup>
Peu fréquent	Déshydratation <sup>a</sup>
Rare	Acidocétose diabétique <sup>b</sup>
<b><i>Affections du système nerveux</i></b>	
Peu fréquent	Sensation vertigineuse posturale <sup>a</sup> , Syncope <sup>a</sup>
<b><i>Affections vasculaires</i></b>	
Peu fréquent	Hypotension <sup>a</sup> , Hypotension orthostatique <sup>a</sup>
<b><i>Affections gastro-intestinales</i></b>	
Fréquent	Constipation, Soif <sup>f</sup> , Nausées
<b><i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i></b>	
Peu fréquent	Photosensibilité, Éruption cutanée <sup>g</sup> , Urticaire
Rare	Angioedème
<b><i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i></b>	
Peu fréquent	Fracture osseuse <sup>h</sup>

<b><i>Affection du rein et des voies urinaires</i></b>	
Fréquent	Polyurie ou Pollakiurie <sup>i</sup>
Peu fréquent	Insuffisance rénale (principalement dans le contexte de déplétion volémique)
<b><i>Investigations</i></b>	
Fréquent	Dyslipidémie <sup>l</sup> , Hématocrite augmenté <sup>b,m</sup>
Peu fréquent	Créatininémie augmentée <sup>b,n</sup> , Urémie augmentée <sup>b,o</sup> , Kaliémie augmentée <sup>b,p</sup> , Phosphatémie augmentée <sup>q</sup>
<b><i>Actes médicaux et chirurgicaux</i></b>	
Peu fréquent	Amputation des membres inférieurs (principalement l'orteil et le médio pied), en particulier chez les patients à haut risque de maladie cardiaque <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Liées à une déplétion volémique ; voir rubrique 4.4 et la description de l'effet indésirable (EI) ci-dessous.

<sup>b</sup> Voir rubrique 4.4 et la description de l'EI ci-dessous.

<sup>c</sup> Voir la description de l'EI ci-dessous.

<sup>d</sup> Voir rubrique 4.4

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

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

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

<sup>h</sup> Lié à une fracture osseuse ; voir la description de l'EI ci-dessous.

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

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

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

<sup>l</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>m</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>n</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>o</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>p</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>q</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

### Amputation des membres inférieurs

Chez les patients souffrant de diabète de type 2 et présentant une maladie cardiovasculaire établie ou au moins 2 facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, la canagliflozine a été associée à un risque accru d'amputation des membres inférieurs, tel qu'observé dans le programme intégré CANVAS, comprenant CANVAS et CANVAS-R, deux essais de grande ampleur, de longue durée, randomisés, contrôlés contre placebo visant à évaluer 10 134 patients. Le déséquilibre s'est produit dès les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de, respectivement, 5,7 et 2,1 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, le risque d'amputation était supérieur chez les patients ayant un

antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendant. Les résultats relatifs à l'amputation du programme intégré CANVAS sont présentés par le tableau 3.

Il n'y avait pas de différence dans le risque d'amputation des membres inférieurs associé à l'utilisation de canagliflozine 100 mg par rapport au placebo (1,2 contre 1,1 événements pour 100 patients années, respectivement [RR : 1,11 ; IC 95 % 0,79, 1,56]) dans une étude du devenir de la fonction rénale à long terme de 4 397 patients atteints de diabète de type 2 et de maladie rénale chronique (voir rubrique 4.4). Dans d'autres études sur le diabète de type 2 portant sur la canagliflozine, incluant une population diabétique générale de 8 114 patients, aucune différence n'a été observée par rapport au contrôle vis-à-vis du risque d'amputation des membres inférieurs.

**Tableau 3 : Analyse intégrée des amputations dans les essais CANVAS et CANVAS-R**

	<b>Placebo N = 4 344</b>	<b>canagliflozine N = 5 790</b>
Nombre total de sujets présentant des événements, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Taux d'incidence (pour 100 patients-années)	0,34	0,63
RR (IC 95 %) vs. placebo		1,97 (1,41, 2,75)
Amputation mineure, n (%) <sup>*</sup>	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Amputation majeure, n (%) <sup>†</sup>	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Remarque : l'incidence repose sur le nombre de patients ayant subi au moins une amputation et non le nombre total d'événements d'amputations. Le suivi d'un patient est calculé à partir du Jour 1 jusqu'à la date de la première amputation. Certains patients ont subi plus d'une amputation. Le pourcentage d'amputations mineures et majeures se fonde sur le niveau d'amputation le plus élevé pour chaque patient.

<sup>\*</sup> Orteil et médio pied

<sup>†</sup> Cheville, sous le genou et au-dessus du genou

Dans le programme CANVAS, chez les sujets ayant subi une amputation, l'orteil et le médio pied représentaient les sites les plus fréquemment touchés (71%) dans les deux groupes de traitement (voir tableau 3). Des amputations multiples (certaines impliquant les deux membres inférieurs) ont été observées peu fréquemment et dans des proportions similaires au sein des deux groupes de traitement.

Les infections des membres inférieurs, ulcères du pied diabétique, artériopathies périphériques et gangrènes étaient les événements médicaux les plus fréquemment associés à la nécessité d'une amputation au sein des deux groupes de traitement (voir rubrique 4.4).

#### 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 une fois par jour, 1,3% pour canagliflozine 300 mg une fois par jour 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'une des études cardiovasculaires de longue durée dédiées (CANVAS), dans laquelle les patients étaient généralement plus âgés, avec un taux plus élevé de complications diabétiques, les taux d'incidence des effets indésirables liés à la déplétion volémique ont été de 2,3 événements pour 100 patients-années avec canagliflozine 100 mg, 2,9 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 = 12 441) a été menée chez des patients provenant de 13 études de phase 3 et de phase 4 contrôlées incluant les deux doses de canagliflozine. Dans cette analyse poolée, les patients traités par diurétiques de l'anse, les patients avec un DFG initial compris entre 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 taux d'incidence



ont été de 5,0 événements pour 100 patients-années avec canagliflozine 100 mg et 5,7 avec canagliflozine 300 mg, contre 4,1 événements pour 100 patients-années d'exposition dans le groupe contrôle. Pour les 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>, les taux d'incidence ont été de 5,2 événements/patients-années d'exposition avec canagliflozine 100 mg et 5,4 avec canagliflozine 300 mg, contre 3,1 événements pour 100 patients-années d'exposition dans le groupe contrôle. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, les taux d'incidence ont été de 5,3 avec canagliflozine 100 mg et 6,1 avec canagliflozine 300 mg, contre 2,4 événements pour 100 patients-années d'exposition dans le groupe contrôle (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Dans l'étude cardiovasculaire dédiée et l'analyse poolée à plus grande échelle, ainsi que dans l'étude du devenir de la fonction rénale dédiée, 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, une hypoglycémie a été observée chez respectivement 49,3%, 48,2% et 36,8% des patients traités par canagliflozine 100 mg une fois par jour, canagliflozine 300 mg une fois par jour, 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 une fois par jour, canagliflozine 300 mg une fois par jour, 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 une fois par jour, canagliflozine 300 mg une fois par jour, 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 une fois par jour et canagliflozine 300 mg une fois par jour, 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. La durée des symptômes était comparable entre le traitement par canagliflozine et le placebo (voir rubrique 4.4). Dans le programme CANVAS, les patients souffrant de diabète de type 2 et présentant une maladie cardiovasculaire établie ou au moins 2 facteurs de risques de maladie cardiovasculaire ont subi une durée d'infection plus longue (voir rubrique 4.4). Dans le programme CANVAS, la durée médiane de l'infection était plus longue dans le groupe canagliflozine que dans le groupe placebo.

Une balanite candidosique ou une balanoposthite a affecté les hommes selon un taux de, respectivement, 2,98 et 0,79 événements pour 100 patients-années sous canagliflozine et placebo. Chez les hommes sous canagliflozine, 2,4 % ont présenté plus d'une infection. L'arrêt de la canagliflozine chez les hommes en raison d'une balanite candidosique ou d'une balanoposthite à *Candida* s'est produit selon un taux de 0,37 événements pour 100 patients-années. Des phimosis ont été rapportés selon un taux de, respectivement, 0,39 et 0,07 événements pour 100 patients-années sous canagliflozine et placebo. Une circoncision a été réalisée respectivement à des taux de 0,31 et 0,09 événements pour 100 patients-années sous canagliflozine et placebo (voir rubrique 4.4).

#### Infections des voies urinaires

Dans les études cliniques, la survenue d'infections des voies urinaires a été plus fréquente sous canagliflozine 100 mg et 300 mg une fois par jour (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. Dans ces études, les sujets ont répondu à des traitements standards tout en continuant le traitement par canagliflozine.

Néanmoins, des cas d'infection des voies urinaires compliquée, y compris de pyélonéphrite et de sepsis urinaire, survenus après mise sur le marché ont été rapportés chez des patients traités par canagliflozine et ont fréquemment mené à l'interruption du traitement.

### Fracture osseuse

Dans une étude cardiovasculaire (CANVAS) de 4 327 sujets traités pour une maladie cardiovasculaire établie ou présentant au moins deux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, les taux d'incidence de l'ensemble des fractures osseuses avérées étaient respectivement de 1,6, 1,8 et 1,1 événements pour 100 patients-années de suivi, respectivement sous 100 mg de canagliflozine, 300 mg de canagliflozine et placebo, avec un déséquilibre de ce taux survenant initialement dans les 26 premières semaines de traitement.

Dans deux autres études à long terme et dans les études effectuées dans la population diabétique générale, aucune différence dans le risque de fracture n'a été observée avec la canagliflozine par rapport au groupe contrôle. Dans une deuxième étude cardiovasculaire (CANVAS-R) de 5 807 sujets traités pour une maladie cardiovasculaire établie ou présentant au moins deux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, les taux d'incidence de l'ensemble des fractures osseuses avérées étaient respectivement de 1,1 et 1,3 événements pour 100 patients-années de suivi, sous canagliflozine et placebo.

Dans une étude du devenir de la fonction rénale à long terme de 4 397 sujets traités atteints de diabète de type 2 et de maladie rénale chronique, les taux d'incidence de l'ensemble des fractures osseuses avérées étaient de 1,2 événements pour 100 patients-années de suivi avec la canagliflozine 100 mg et avec le placebo. Dans les autres études avec la canagliflozine dans le diabète de type 2, qui ont inclus une population diabétique générale de 7 729 patients et où les fractures osseuses ont été évaluées, les taux d'incidence de l'ensemble des fractures osseuses avérées étaient respectivement de 1,2 et 1,1 événements pour 100 patients-années de suivi, sous canagliflozine et placebo. Après 104 semaines de traitement, la canagliflozine n'a pas affecté la densité minérale osseuse.

### Populations particulières

#### *Patients âgés*

Dans une analyse poolée de 13 études contrôlées *versus* placebo et/ou contrôlées *versus* comparateur actif, le profil de sécurité de canagliflozine 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 taux d'incidence respectivement de 5,3, 6,1 et 2,4 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg une fois par jour, canagliflozine 300 mg une fois par jour et le groupe contrôle. Des diminutions du DFGe (-3,4 et -4,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparativement au groupe contrôle (-4,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Les DFGe moyens de référence étaient respectivement de 62,5, 64,7 et 63,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pour la canagliflozine 100 mg, la canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### *Insuffisance rénale*

Les patients avec un DFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> avaient une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension) avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 5,1 et 3,1 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo (voir sections 4.2 et 4.4).

Le taux d'incidence globale de potassium sérique élevé était supérieur chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée, avec des taux d'incidence, respectivement, de 4,9, 6,1 et

5,4 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. En général, ces augmentations de la kaliémie ont été transitoires et n'ont pas nécessité de traitement spécifique.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée, une augmentation de la créatinine sérique de 9,2 µmol/l et de l'azote uréique du sang d'environ 1,0 mmol/l aux deux doses de canagliflozine a été observée. Les taux d'incidence de plus fortes diminutions du DFG<sub>e</sub> (> 30 %), à tout moment du traitement, étaient respectivement de 7,3, 8,1 et 6,5 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. À la dernière valeur post-référence, les taux d'incidence de ces diminutions étaient de 3,3 pour les patients traités par canagliflozine 100 mg, 2,7 pour canagliflozine 300 mg et 3,7 événements pour 100 patients-années d'exposition pour le placebo (voir rubrique 4.4).

Quel que soit leur DFG<sub>e</sub> de référence, chez les patients traités par canagliflozine, le DFG<sub>e</sub> moyen a commencé par chuter. Par la suite, le DFG<sub>e</sub> s'est maintenu ou a progressivement augmenté durant la suite du traitement. Le DFG<sub>e</sub> moyen est revenu à la valeur de référence après l'arrêt du traitement, ce qui suggère que des modifications hémodynamiques peuvent jouer un rôle dans ces modifications de la fonction rénale.

#### Metformine

Le tableau 4 présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et par catégorie de fréquence rapportés chez des patients ayant reçu de la metformine en monothérapie et qui n'ont pas été observés chez des patients traités par canagliflozine. Les catégories de fréquence sont basées sur les informations figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la metformine.

**Tableau 4 : Fréquence des effets indésirables de la metformine à partir des données des études cliniques et des données post-commercialisation**

<i>Classe de systèmes d'organes</i> Fréquence	Effets indésirables
<b><i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i></b>	
fréquent	Diminution/carence en vitamine B <sub>12</sub> <sup>a</sup>
très rare	Acidose lactique
<b><i>Affections du système nerveux</i></b>	
fréquent	Trouble du goût
<b><i>Affections gastro-intestinales</i></b>	
très fréquent	Symptômes gastro-intestinaux <sup>b</sup>
<b><i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i></b>	
très rare	Erythème, prurit, urticaire
<b><i>Affections hépatobiliaires</i></b>	
très rare	Troubles de la fonction hépatique, hépatite

<sup>a</sup> La metformine peut généralement réduire les taux sériques de vitamine B<sub>12</sub>, qui peut, dans de très rares cas, entraîner un déficit en vitamine B<sub>12</sub> cliniquement significatif (anémie mégaloblastique par exemple). Le risque de faibles taux de vitamine B<sub>12</sub> augmente avec l'augmentation de la dose de metformine, la durée du traitement et/ou chez les patients présentant des facteurs de risque connus pour provoquer une carence en vitamine B<sub>12</sub>. Une surveillance périodique des taux de vitamine B<sub>12</sub> est recommandée chez ces patients.

<sup>b</sup> Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit apparaissent plus fréquemment en début de traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas.

#### 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

### Canagliflozine

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.

### Metformine

L'hypoglycémie n'a pas été observée avec des doses de chlorhydrate de metformine atteignant 85 g, bien que, l'acidose lactique soit survenue dans de telles circonstances. Un surdosage important de metformine ou l'existence de risques concomitants peut provoquer une acidose lactique. L'acidose lactique est une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier. La méthode la plus efficace pour éliminer les lactates et la metformine est l'hémodialyse.

### Traitement

En cas de surdosage de Vokanamet, il est raisonnable de recourir aux mesures habituelles, par exemple, éliminer le produit non absorbé du tractus gastro-intestinal, effectuer une surveillance clinique, voire instaurer un traitement symptomatique en fonction de l'état clinique du patient. La méthode la plus efficace pour éliminer les lactates et la metformine est l'hémodialyse. 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, associations d'agents hypoglycémisants, Code ATC: A10BD16

### Mécanisme d'action

Vokanamet associe deux médicaments hypoglycémisants ayant des mécanismes d'action différents et complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients atteints d'un diabète de type 2 : la canagliflozine, un inhibiteur des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) et le chlorhydrate de metformine, un membre de la classe des biguanides.

### Canagliflozine

Le co-transporteur 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<sub>G</sub>). 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 une fois par jour avant le repas a permis de réduire davantage l'excursion glycémique postprandiale comparativement à la dose de 100 mg une fois par jour. 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.

#### Metformine

La metformine est un biguanide qui a des effets anti-hyperglycémiant, en faisant baisser la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne provoque donc pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par trois mécanismes :

- en diminuant la synthèse hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse,
- dans les muscles, en augmentant la sensibilité à l'insuline, ce qui favorise la captation et l'utilisation périphérique du glucose,
- en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de certains types de transporteurs membranaires du glucose GLUT-1 et GLUT-4.

Chez l'Homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets bénéfiques sur le métabolisme des lipides. Cela a été démontré aux doses thérapeutiques dans des études cliniques contrôlées à moyen ou long terme : la metformine diminue les taux de cholestérol total, de LDL-C et de triglycérides.

#### Effets pharmacodynamiques de la canagliflozine

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 une fois par jour, 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 cliniques

L'amélioration du contrôle glycémique ainsi que la réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires font partie intégrante du traitement du diabète de type 2.

L'administration concomitante de canagliflozine et de metformine a été étudiée chez les patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine seule ou en association avec d'autres médicaments hypoglycémisants.

Il n'y a pas eu d'études cliniques portant sur l'efficacité menées avec Vokanamet, cependant la bioéquivalence de Vokanamet par rapport à la canagliflozine et la metformine co-administrés sous forme de comprimés séparés a été démontrée chez des sujets sains.

### Canagliflozine

#### Efficacité glycémique et sécurité

Au total, 10 501 patients diabétiques de type 2 ont participé à dix études contrôlées en double aveugle sur l'efficacité et la sécurité clinique menées pour évaluer les effets de la canagliflozine sur le contrôle glycémique, y compris 5 151 patients traités par la canagliflozine en association avec la metformine. La distribution ethnique des patients ayant reçu de la canagliflozine était de 72% d'origine caucasienne, 16% d'origine asiatique, 5% d'origine afro-américaine et 8% d'autres. 17% de patients étaient d'origine hispanique. 58% des patients étaient des hommes. Les patients avaient un âge moyen de 59,5 ans (de 21 ans à 96 ans), avec 3 135 patients âgés de 65 ans et plus et 513 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 DFG 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 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 5). 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'hémoglobine glyquée (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.

Par ailleurs, la canagliflozine a été étudiée en trithérapie avec la metformine et la sitagliptine et dosée avec un schéma de progression posologique utilisant une dose de départ de 100 mg augmentée à 300 mg dès la semaine 6 chez les patients ayant besoin d'un contrôle glycémique additionnel, ayant eu un taux de filtration glomérulaire estimé approprié, et ayant toléré la canagliflozine dosée à 100 mg (tableau 5). La canagliflozine dosée avec un schéma de progression posologique a produit des résultats cliniquement et statistiquement significatifs ( $p < 0,001$ ) par rapport au placebo en termes de contrôle glycémique, incluant le taux d'HbA<sub>1c</sub> et la variation du glucose plasmatique à jeun par rapport à la valeur initiale, ainsi qu'une amélioration statistiquement significative ( $p < 0,01$ ) du pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$ . De plus, par rapport au placebo, des diminutions du poids corporel et de la pression artérielle systolique ont été observées.

**Tableau 5 : Résultats d'efficacité des études cliniques contrôlées versus placebo<sup>a</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
% 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
% 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
% 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>

<b>Trithérapie avec la metformine et la sitagliptine<sup>e</sup> (26 semaines)</b>		
	<b>Canagliflozine + metformine et sitagliptine<sup>g</sup> (N = 107)</b>	<b>Placebo + metformine et sitagliptine (N = 106)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Valeur initiale (moyenne)	8,53	8,38
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-0,91	-0,01
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95%)	-0,89 <sup>b</sup> (-1,19 ; -0,59)	
<b>Patients (%) atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	32 <sup>f</sup>	12
<b>Glucose plasmatique à jeun (mg/dL)</b>		
Valeur initiale (moyenne)	186	180
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-30	-3
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95%)	-27 <sup>b</sup> (-40 ; -14)	
<b>Poids corporel</b>		
Valeur initiale (moyenne) en kg	93,8	89,9
Variation par rapport aux valeurs initiales en % (moyenne ajustée)	-3,4	-1,6
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95%)	-1,8 <sup>b</sup> (-2,7 ; -0,9)	

<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 hypoglycémisants).

<sup>e</sup> canagliflozine 100 mg augmentée à 300 mg

<sup>f</sup>  $p < 0,01$  par rapport au placebo

<sup>g</sup> 90,7% des sujets du groupe canagliflozine avec dose augmentée à 300 mg

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.

Une étude spécifique a démontré que l'administration concomitante de canagliflozine aux doses de 50 mg et de 150 mg deux fois par jour en bithérapie avec la metformine produit des résultats cliniquement et statistiquement significatifs par rapport au placebo sur le contrôle glycémique incluant le taux d' HbA<sub>1c</sub>, le pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> < 7%, un changement de la valeur initiale de la glycémie à jeun et une réduction du poids corporel, comme indiqué dans le tableau 6.

**Tableau 6 : Résultats d'efficacité d'une étude clinique contrôlée *versus* placebo<sup>a</sup> avec la canagliflozine administrée deux fois par jour.**

canagliflozine administrée deux fois par jour:			
	Canagliflozine		Placebo (N = 93)
	50 mg deux fois par jour (N = 93)	150 mg deux fois par jour (N = 93)	
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Valeur initiale (moyenne)	7,63	7,53	7,66



Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-0,45	-0,61	-0,01
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95%)	-0,44 <sup>b</sup> (-0,637; -0,251)	-0,60 <sup>b</sup> (-0,792; -0,407)	N/A <sup>c</sup>
<b>Patients (%) atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47,8 <sup>d</sup>	57,1 <sup>b</sup>	31,5
<b>Poids corporel</b>			
Valeur initiale (moyenne) en kg	90,59	90,44	90,37
% variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-2,8	-3,2	-0,6
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95%)	-2,2 <sup>b</sup> (-3,1; -1,3)	-2,6 <sup>b</sup> (-3,5; -1,7)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Population en intention de traiter utilisant la dernière observation de l'étude.

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

<sup>c</sup> Non applicable.

<sup>d</sup> p = 0,013 comparé au placebo.

### 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 7). Canagliflozine 100 mg une fois par jour 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 une fois par jour (5,6%) et canagliflozine 300 mg une fois par jour (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 une fois par jour 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 une fois par jour 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 7 : Résultats d'efficacité des études cliniques contrôlées versus comparateur actif<sup>a</sup>**

Comparaison au glimépiride en bithérapie avec la metformine (52 semaines)			
	Canagliflozine + metformine		Glimépiride (titré) + metformine (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA <sub>1c</sub> (%)			
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>
Patients (%) atteignant un taux d'HbA <sub>1c</sub> < 7%	53,6	60,1	55,8
Poids corporel			
Valeur initiale (moyenne) en kg	86,8	86,6	86,6
% 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
%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>  $p < 0,001$ .

#### Canagliflozine en association avec la metformine en traitement initial

La canagliflozine a été évaluée en association avec la metformine comme traitement initial chez les patients avec un diabète de type 2 chez qui la perte de poids et l'exercice physique ont échoué. La canagliflozine dosée à 100 mg et la canagliflozine dosée à 300 mg en association avec la metformine XR a résulté en une amélioration statistiquement significative du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport aux doses respectives de canagliflozine (100 mg et 300 mg) seule ou de metformine XR seule (tableau 8).

**Tableau 8 : Résultats d'un essai clinique de 26 semaines contrôlé avec comparateur actif étudiant la canagliflozine en association avec la metformine en traitement initial \***

<b>Paramètre d'efficacité</b>	<b>Metformine XR (N = 237)</b>	<b>Canagliflozine 100 mg (N = 237)</b>	<b>Canagliflozine 300 mg (N = 238)</b>	<b>Canagliflozine 100 mg + metformine XR (N = 237)</b>	<b>Canagliflozine 300 mg + metformine XR (N = 237)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
Valeur initiale (moyenne)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78

Différence par rapport à la canagliflozine 100 mg (moyenne ajustée) (IC 95%) †				-0,40‡ (-0,59, -0,21)	
Différence par rapport à la canagliflozine 300 mg (moyenne ajustée) (IC 95%) †					-0,36‡ (-0,56, -0,17)
Différence par rapport à la metformine XR (moyenne ajustée) (IC 95%) †		-0,06‡ (-0,26, 0,13)	-0,11‡ (-0,31, 0,08)	-0,46‡ (-0,66, -0,27)	-0,48‡ (-0,67, -0,28)
<b>Patients (%) atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43	39	43	50§§	57§§
<b>Poids corporel</b>					
Valeur initiale (moyenne) en kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
Pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Différence par rapport à la metformine XR (moyenne ajustée) (IC 95%) †		-0,9§§ (-1,6, -0,2)	-1,8§ (-2,6, -1,1)	-1,4‡ (-2,1, -0,6)	-2,1‡ (-2,9, -1,4)

\* Population en intention de traiter

† Moyenne ajustée des moindres carrés pour les covariables incluant la valeur initiale et le facteur de stratification

‡ p = 0,001 ajusté

§ p < 0,01 ajusté

§§ p < 0,05 ajusté

### Populations particulières

Dans trois études menées dans des populations particulières (patients âgés, patients avec un DFG<sub>e</sub> ≥ 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  $< 80$  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 une fois par jour et celle de 300 mg une fois par jour, respectivement (voir rubriques 4.2 et 4.8).

### *Patients présentant un DFGe compris entre 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>*

Dans une analyse poolée de patients ( $N = 721$ ) avec un DFGe à l'inclusion de 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> à  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, la canagliflozine a entraîné une diminution cliniquement significative de l'HbA<sub>1c</sub> par rapport au placebo, avec -0,47% pour la canagliflozine 100 mg et -0,52% pour canagliflozine 300 mg. Les patients avec un DFGe à l'inclusion de 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> à  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> traités par canagliflozine 100 mg et 300 mg présentaient des améliorations moyennes en pourcentage de variation du poids corporel de -1,8% et -2,0% respectivement comparativement au placebo.

La majorité des patients avec un DFGe à l'inclusion de 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> à  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, étaient sous traitement par insuline et/ou sulfamide hypoglycémiant (85% [614/721]). Conformément à l'augmentation attendue des hypoglycémies quand un médicament non associé à une hypoglycémie est ajouté à l'insuline et/ou à un sulfamide hypoglycémiant, une augmentation des épisodes/événements d'hypoglycémie a été observée lorsque la canagliflozine était ajoutée 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 une fois par jour et de -1,9 mmol/l à -2,4 mmol/l pour canagliflozine 300 mg une fois par jour, 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 une fois par jour et de -2,1 mmol/l à -3,5 mmol/l pour canagliflozine 300 mg une fois par jour, comparativement au placebo, en raison des diminutions des glycémies préprandiales et de la diminution des excursions glycémiques postprandiales.

### Poids corporel

100 mg et 300 mg de canagliflozine une fois par jour en bithérapie ou en trithérapie en association avec la metformine a entraîné des 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 une fois par jour 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 une fois par jour 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.

### Pression artérielle

Lors des études contrôlées contre placebo, le traitement par canagliflozine 100 mg et 300 mg a donné lieu à des réductions moyennes de la pression artérielle systolique de, respectivement, -3,9 mmHg et -5,3 mmHg, par rapport au placebo (-0,1 mmHg) et à un moindre effet sur la pression artérielle diastolique avec des modifications moyennes pour canagliflozine 100 mg et 300 mg de, respectivement, -2,1 mmHg et -2,5 mmHg, par rapport au placebo (-0,3 mmHg). Il n'y a pas eu de modification notable de la fréquence cardiaque.

### Patients présentant un taux d'HbA<sub>1c</sub> de référence > 10% et ≤ 12%

Une sous-étude menée auprès de patients dont le taux d'HbA<sub>1c</sub> de référence est > 10% et ≤ 12% avec la canagliflozine en monothérapie a mis en évidence des réductions par rapport à la valeur d'HbA<sub>1c</sub> de référence (non ajustée par rapport au placebo) respectivement de -2,13 % et -2,56 % pour canagliflozine 100 mg et 300 mg.

### Résultats cardiovasculaires dans le programme CANVAS

L'effet de la canagliflozine sur les événements cardiovasculaires chez l'adulte souffrant de diabète de type 2 et présentant une maladie cardiovasculaire (CV) établie ou un risque de maladie cardiovasculaire (deux facteurs de risque cardiovasculaires ou plus), a été évalué dans le cadre du programme CANVAS (analyse intégrée des études CANVAS et CANVAS-R). Ces études étaient multicentriques, internationales, randomisées, en double-aveugle, en groupes parallèles, avec des critères d'inclusion et d'exclusion ainsi que des populations de patients similaires. Le programme CANVAS comparait le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire indésirable majeur (ECIM), défini comme étant composé d'une mort cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde non mortel et d'un accident vasculaire cérébral non mortel, entre la canagliflozine et le placebo, dans un contexte de traitement standard du diabète et de la maladie cardiovasculaire athérosclérotique.

Dans l'essai CANVAS, les sujets ont été randomisés selon un rapport de 1:1:1 vers la canagliflozine 100 mg, la canagliflozine 300 mg ou un placebo correspondant. Dans l'essai CANVAS-R, les sujets ont été randomisés selon un rapport de 1:1 vers la canagliflozine 100 mg ou un placebo correspondant et une titration à 300 mg a été autorisée (en fonction de la tolérance et des besoins glycémiques) après la Semaine 13. Les traitements antidiabétiques et athérosclérotiques concomitants ont pu être ajustés, selon la prise en charge standard de ces maladies.

Au total, 10 134 patients ont été traités (4 327 dans l'essai CANVAS et 5 807 dans l'essai CANVAS-R ; un total de 4 344 patients a été randomisé dans le groupe placebo et 5 790 dans le groupe canagliflozine) pendant une durée moyenne d'exposition de 149 semaines (223 semaines dans l'essai CANVAS et 94 semaines dans l'essai CANVAS-R). Le statut vital a été obtenu pour 99,6 % des sujets sur l'ensemble des études. L'âge moyen était de 63 ans et 64 % étaient des hommes. Soixante-six pourcent des sujets avaient un antécédent de maladie cardiovasculaire établie, 56 % ayant souffert d'une coronaropathie, 19 % d'une maladie vasculaire cérébrale et 21 % d'une maladie vasculaire périphérique ; 14 % avaient un antécédent d'insuffisance cardiaque.

Le taux moyen d'HbA<sub>1c</sub> de référence était de 8,2 % et la durée moyenne du diabète était de 13,5 ans.

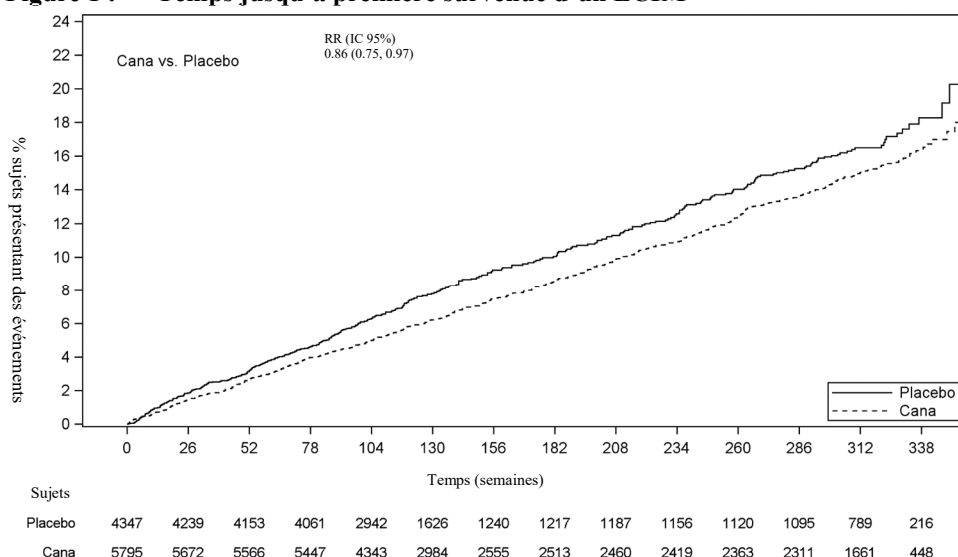
La fonction rénale de référence était normale ou légèrement altérée chez 80 % des patients et modérément altérée chez 20 % des patients (DFGe moyen de 77 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). A l'origine, les patients recevaient un ou plusieurs médicaments antidiabétiques tels que de la metformine (77 %), de l'insuline (50 %) et des sulfonylurées (43 %).

Le principal critère d'évaluation du programme CANVAS était le temps jusqu'à la première survenue d'un ECIM. Les critères secondaires d'une vérification d'hypothèses conditionnelles séquentielles étaient la mortalité toutes causes confondues et la mortalité cardiovasculaire.

Les patients inclus dans les groupes canagliflozine poolés (analyse poolée portant sur canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et canagliflozine dont le dosage passe de 100 mg à 300 mg) présentaient un taux d'ECIM inférieur par rapport au placebo : 2,69 *versus* 3,15 patients pour 100 patients-années (RR de l'analyse poolée : 0,86 ; IC 95 % (0,75, 0,97)).

Selon la courbe de Kaplan-Meier relative à la première survenue d'un ECIM, présentée ci-dessous, la réduction des ECIM au sein du groupe canagliflozine a été observée dès la semaine 26 et s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude (voir Figure 1).

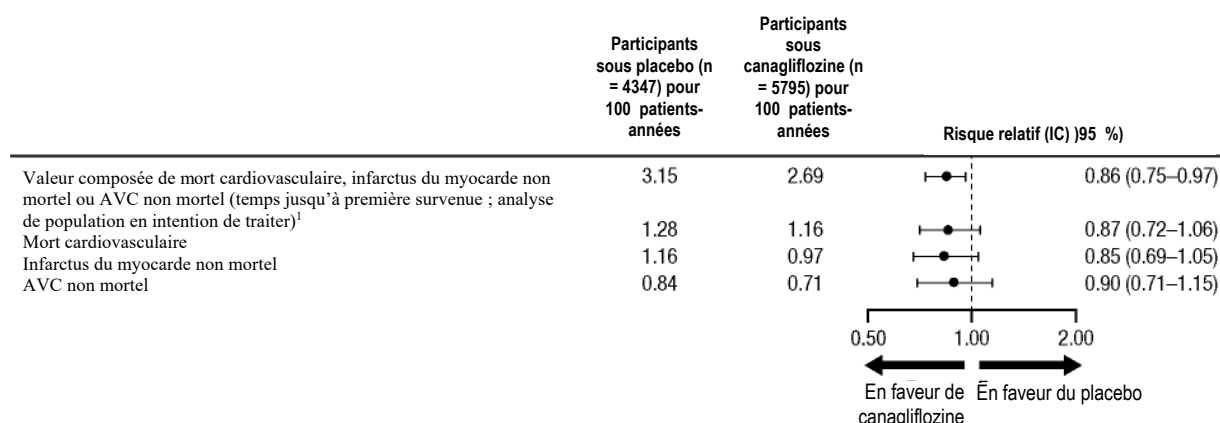
**Figure 1 : Temps jusqu'à première survenue d'un ECIM**



2 011 patients présentaient un DFGe compris entre 30 et < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Les résultats concernant les ECIM dans ce sous-groupe étaient cohérents avec les résultats généraux.

Chaque ECIM a positivement contribué au résultat global tel qu'indiqué par la Figure 2. Les résultats relatifs aux doses de 100 mg et 300 mg de canagliflozine étaient cohérents avec ceux des groupes relatifs aux doses combinés.

**Figure 2 : Effet du traitement sur le critère d'évaluation principal et ses composants**



<sup>1</sup> P value pour la supériorité (bilatéral) = 0,0158.

### Mortalité toutes causes confondues

Au sein du groupe canagliflozine combiné, le RR pour la mortalité toutes causes confondues par rapport au placebo était de 0,87 (0,74, 1,01).

### Insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation

La canagliflozine a réduit le risque d'insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation par rapport au placebo (RR : 0,67 ; IC 95 % (0,52, 0,87)).

### Critères d'évaluation rénaux

Dans le programme CANVAS, concernant la survenue d'un premier évènement évoquant une néphropathie (doublement de la créatinine sérique, nécessité d'une thérapie de remplacement rénal, et mort rénale), le RR était de 0,53 (95% IC : 0,33 ; 0,84) pour la canagliflozine (0,15 évènement pour 100 patients-années) versus placebo (0,28 évènement pour 100 patients-années). De plus, la canagliflozine réduit la progression de l'albuminurie de 25,8% versus placebo 29,2% (RR : 0,73 ; 95% IC : 0,67 ; 0,79) chez les patients ayant une valeur de référence correspondant à une normo ou une micro-albuminurie.

La canagliflozine 100 mg a également été étudiée chez des adultes atteints de diabète de type 2 et de maladie rénale chronique (MRC) ayant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) de 30 à < 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et une albuminurie (> 33,9 à 565,6 mg/mmol de créatinine). Aucune donnée dans cette population de patients n'est disponible pour l'association fixe de canagliflozine/metformine.

### Metformine

L'étude prospective randomisée (UKPDS) a établi le bénéfice à long terme d'un contrôle glycémique intensif chez les patients diabétiques de type 2. L'analyse des résultats chez les patients en surpoids traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré :

- une réduction significative du risque absolu de toutes complications liées au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1 000 patients-années) par rapport au régime alimentaire seul (43,3 événements pour 1 000 patients-années) (p = 0,0023) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémisants ou insuline (40,1 événements pour 1 000 patients-années) (p = 0,0034).
- une réduction significative du risque absolu de toutes mortalités liée au diabète : metformine, 7,5 événements pour 1 000 patients-années, régime seul, 12,7 événements pour 1 000 patients-années (p = 0,017).
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine, 13,5 événements pour 1 000 patients-années, *par rapport* au régime seul, 20,6 événements pour 1 000 patients-années (p = 0,011) et *par rapport* aux groupes combinés recevant une monothérapie par

sulfamides hypoglycémiant ou insuline, 18,9 événements pour 1 000 patients-années ( $p = 0,021$ )

- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine, 11 événements pour 1 000 patients-années, régime seul, 18 événements pour 1 000 patients-années ( $p = 0,01$ ).

### Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Vokanamet dans tous les sous-groupes de population pédiatrique dans le diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Vokanamet

Des études de bioéquivalence chez des volontaires sains ont démontré que les comprimés d'association fixe Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/850 mg, et 150 mg/1 000 mg sont bioéquivalents à la canagliflozine et à la metformine co-administrés sous forme de comprimés séparés.

L'administration de Vokanamet 150 mg/1 000 mg avec de la nourriture n'a entraîné aucun changement de l'exposition globale de la canagliflozine. Il n'y avait pas de changement de l'aire sous la courbe de la metformine (ASC), cependant le pic de concentration de la metformine a été diminuée de 16% lors de son administration avec de la nourriture. Un délai dans l'apparition du pic de concentration plasmatique a été observé pour les deux composants (2 heures pour canagliflozine et 1 heure pour la metformine) en présence de nourriture. Ces changements ne sont pas susceptibles d'être cliniquement pertinents. Etant donné qu'il est recommandé d'administrer la metformine avec un repas pour réduire l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux, il est conseillé que Vokanamet soit pris avec un repas pour réduire l'intolérance gastro-intestinale associée à la metformine.

### Canagliflozine

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, canagliflozine peut être pris avec ou sans aliments (voir rubrique 4.2).

### Distribution

Le volume moyen de distribution ( $V_d$ ) de la canagliflozine à l'équilibre, après une seule perfusion intraveineuse chez des sujets sains, a été de 83,5 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 canagliflozine marquée au carbone 14 ( $[^{14}\text{C}]$ 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

#### *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 ClCr d'après l'équation de Cockcroft-Gault), comparativement à des sujets sains. L'étude a inclus 8 sujets ayant une fonction rénale normale ( $\text{ClCr} \geq 80 \text{ mL/min}$ ), 8 sujets ayant une insuffisance rénale légère ( $\text{ClCr} \geq 50 \text{ mL/min}$  et  $< 80 \text{ mL/min}$ ), 8 sujets ayant une insuffisance rénale modérée ( $\text{ClCr} \geq 30 \text{ mL/min}$  et  $< 50 \text{ mL/min}$ ) et 8 sujets ayant une insuffisance rénale sévère ( $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$ ), ainsi que 8 sujets en insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse.

La  $C_{\text{max}}$  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.

#### *Insuffisance hépatique*

Par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, les rapports des moyennes géométriques pour les  $C_{\text{max}}$  et les  $\text{ASC}_{\infty}$  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.

### *Patients âgés*

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*

Une étude pédiatrique de phase 1 a analysé la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de la canagliflozine chez l'enfant et l'adolescent âgés de 10 à 18 ans atteints de diabète de type 2. Les réponses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques observées étaient cohérentes avec celles trouvées chez le sujet adulte.

### 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.

#### Metformine

#### Absorption

Après administration d'une dose orale d'un comprimé de chlorhydrate de metformine, la  $C_{max}$  est atteinte en 2,5 heures ( $T_{max}$ ). La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg ou de 850 mg de chlorhydrate de metformine est d'environ 50% à 60% chez des sujets sains. Après administration d'une dose orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces est de 20% à 30%.

Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. Il est admis que la pharmacocinétique de l'absorption de la metformine est non linéaire.

Aux doses et schémas posologiques recommandés, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans un délai de 24 à 48 heures et elles sont généralement inférieures à 1 µg/mL. Dans les études cliniques contrôlées, les  $C_{max}$  n'ont pas excédé 5 µg/mL, même aux posologies maximales.

La nourriture diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. Après administration orale d'un comprimé de 850 mg, il a été observé une diminution de 40% du pic de concentration plasmatique, une diminution de 25% de l'ASC et un allongement de 35 minutes du temps jusqu'au pic de concentration plasmatique. La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

#### Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et se produit à peu près au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le  $V_d$  moyen est compris entre 63 et 276 litres.

#### Biotransformation

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'Homme.

## Elimination

La clairance rénale de la metformine est  $> 400$  mL/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Après administration d'une dose orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures.

En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est diminuée proportionnellement à celle de la créatinine ; la demi-vie d'élimination est donc prolongée, ce qui entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de metformine.

## Population pédiatrique

Etude à dose unique: après des doses uniques de chlorhydrate de metformine à 500 mg, le profil pharmacocinétique chez les patients pédiatriques était similaire à celui observé chez des adultes sains.

Etude à doses répétées: les données sont réduites à une étude. Après administration de doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 7 jours à des patients pédiatriques, le pic de  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-t}$  ont été réduites d'environ 33% et 40% respectivement en comparaison à des adultes diabétiques ayant reçu des doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 14 jours. Comme les posologies sont adaptées de façon individuelle en fonction du contrôle glycémique, ces résultats ont une pertinence clinique limitée.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Canagliflozine

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.

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  $> 30$  mg/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 21<sup>ème</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 0,5 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.

### Metformine

Les données précliniques issues des études conventionnelles de sécurité, de pharmacologie, de toxicité en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogénèse et de fécondité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Evaluation du risque environnemental: aucun impact environnemental n'est attendu de l'utilisation clinique de l'une des substances actives de Vokanamet, la canagliflozine ou la metformine.

### Canagliflozine/metformine

Dans une étude sur le développement embryo-fœtal chez les rats, la metformine seule (300 mg/kg/jour) a causé une ossification absente / incomplète, alors que la canagliflozine seule (60 mg/kg/jour) n'a eu aucun effet. Lorsque l'association canagliflozine/metformine a été administrée à 60/300 mg/kg/jour (11 et 13 fois les niveaux d'exposition clinique de la canagliflozine et de la metformine respectivement, aux doses de 300/2 000 mg), les effets étaient plus prononcés par rapport à la metformine seule.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline  
Hypromellose  
Croscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

#### *Vokanamet 50 mg/850 mg comprimés pelliculés*

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

Oxyde de fer noir (E172)

Vokanamet 50 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

Macrogol (3350)

Alcool polyvinylique

Talc

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer jaune (E172)

Vokanamet 150 mg/850 mg comprimés pelliculés

Macrogol (3350)

Alcool polyvinylique

Talc

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

Vokanamet 150 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

Macrogol (3350)

Alcool polyvinylique

Talc

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer noir (E172)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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

Flacon PEHD avec un bouchon sécurité enfant scellé par induction, et dessicant.

Le flacon contient 20 ou 60 comprimés pelliculés.

Boîtes de:

1 x 20 comprimés pelliculés

1 x 60 comprimés pelliculés

Multipack contenant 180 (3 x 60) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **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**

Vokanamet 50 mg/850 mg comprimés pelliculés

EU/1/14/918/001 (20 comprimés pelliculés)  
EU/1/14/918/002 (60 comprimés pelliculés)  
EU/1/14/918/003 (180 comprimés pelliculés)

Vokanamet 50 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

EU/1/14/918/004 (20 comprimés pelliculés)  
EU/1/14/918/005 (60 comprimés pelliculés)  
EU/1/14/918/006 (180 comprimés pelliculés)

Vokanamet 150 mg/850 mg comprimés pelliculés

EU/1/14/918/007 (20 comprimés pelliculés)  
EU/1/14/918/008 (60 comprimés pelliculés)  
EU/1/14/918/009 (180 comprimés pelliculés)

Vokanamet 150 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

EU/1/14/918/010 (20 comprimés pelliculés)  
EU/1/14/918/011 (60 comprimés pelliculés)  
EU/1/14/918/012 (180 comprimés pelliculés)

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

Date de première autorisation: 23 avril 2014  
Date du dernier renouvellement : 18 décembre 2018

## **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 <https://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 RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Janssen-Cilag SpA  
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 (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont 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 ses actualisations publiées 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 réalise les activités de pharmacovigilance 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.



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

## **A. ÉTIQUETAGE**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

### ÉTUI

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vokanamet 50 mg/850 mg comprimés pelliculés  
Vokanamet 50 mg/1 000 mg comprimés pelliculés  
Vokanamet 150 mg/850 mg comprimés pelliculés  
Vokanamet 150 mg/1 000 mg comprimés pelliculés  
canagliflozine/chlorhydrate de metformine

#### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 50 mg de canagliflozine, et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 50 mg de canagliflozine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Chaque comprimé é contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 150 mg de canagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 150 mg de canagliflozine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé  
20 comprimés pelliculés  
60 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 VUE ET DE PORTÉE 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**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

**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/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 comprimés pelliculés)

EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 comprimés pelliculés)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1 000 mg - 20 comprimés pelliculés)

EU/1/14/918/005 (50 mg/1 000 mg - 60 comprimés pelliculés)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 comprimés pelliculés)

EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 comprimés pelliculés)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1 000 mg - 20 comprimés pelliculés)

EU/1/14/918/011 (150 mg/1 000 mg - 60 comprimés pelliculés)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

vokanamet 50 mg/850 mg  
vokanamet 50 mg/1 000 mg  
vokanamet 150 mg/850 mg  
vokanamet 150 mg/1 000 mg

<b>17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D</b>
------------------------------------------------

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
------------------------------------------------------------------

PC  
SN  
NN

## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

### **ÉTIQUETTE DU FLACON**

#### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vokanamet 50 mg/850 mg – comprimés pelliculés  
Vokanamet 50 mg/1 000 mg – comprimés pelliculés  
Vokanamet 150 mg/850 mg – comprimés pelliculés  
Vokanamet 150 mg/1 000 mg – comprimés pelliculés  
canagliflozine/chlorhydrate de metformine

#### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 50 mg de canagliflozine, et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 50 mg de canagliflozine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 150 mg de canagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 150 mg de canagliflozine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé  
20 comprimés pelliculés  
60 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 VUE ET DE PORTÉE 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**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

**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/1/14/918/001 (50 mg/850 mg – 20 comprimés pelliculés)

EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg – 60 comprimés pelliculés)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1 000 mg – 20 comprimés pelliculés)

EU/1/14/918/005 (50 mg/1 000 mg – 60 comprimés pelliculés)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg – 20 comprimés pelliculés)

EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg – 60 comprimés pelliculés)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1 000 mg – 20 comprimés pelliculés)

EU/1/14/918/011 (150 mg/1 000 mg – 60 comprimés pelliculés)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****ÉTIQUETTE POUR MULTIPACK COMPRENANT 3 BOÎTES (AVEC BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vokanamet 50 mg/850 mg – comprimés pelliculés  
Vokanamet 50 mg/1 000 mg – comprimés pelliculés  
Vokanamet 150 mg/850 mg – comprimés pelliculés  
Vokanamet 150 mg/1 000 mg – comprimés pelliculés  
canagliflozine/chlorhydrate de metformine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 50 mg de canagliflozine, et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 50 mg de canagliflozine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 150 mg de canagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 150 mg de canagliflozine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

Multipack : 180 (3 boîtes de 60) 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 VUE ET DE PORTÉE 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**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

**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/1/14/918/003 (50 mg/850 mg – 180 comprimés pelliculés)  
EU/1/14/918/006 (50 mg/1 000 mg – 180 comprimés pelliculés)  
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg – 180 comprimés pelliculés)  
EU/1/14/918/012 (150 mg/1 000 mg – 180 comprimés pelliculés)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

vokanamet 50 mg/850 mg  
vokanamet 50 mg/1 000 mg  
vokanamet 150 mg/850 mg  
vokanamet 150 mg/1 000 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
------------------------------------------------------------------

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR****BOÎTE EXTERIEURE POUR UN ELEMENT DE MULTIPACK (SANS BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vokanamet 50 mg/850 mg - comprimés pelliculés  
Vokanamet 50 mg/1 000 mg – comprimés pelliculés  
Vokanamet 150 mg/850 mg – comprimés pelliculés  
Vokanamet 150 mg/1 000 mg - comprimés pelliculés  
canagliflozine/chlorhydrate de metformine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 50 mg de canagliflozine, et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 50 mg de canagliflozine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 150 mg de canagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 150 mg de canagliflozine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

60 comprimés pelliculés. Élément d'un multipack de 3 flacons, ne peut être vendu séparément.

**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 VUE ET DE PORTÉE 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**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

**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/1/14/918/003 (50 mg/850 mg – 180 comprimés pelliculés)  
EU/1/14/918/006 (50 mg/1 000 mg – 180 comprimés pelliculés)  
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg – 180 comprimés pelliculés)  
EU/1/14/918/012 (150 mg/1 000 mg – 180 comprimés pelliculés)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

vokanamet 50 mg/850 mg  
vokanamet 50 mg/1 000 mg  
vokanamet 150 mg/850 mg  
vokanamet 150 mg/1 000 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE****ÉTIQUETTE DU FLACON ÉLÉMENT DE MULTIPACK****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vokanamet 50 mg/850 mg comprimés pelliculés  
Vokanamet 50 mg/1 000 mg comprimés pelliculés  
Vokanamet 150 mg/850 mg comprimés pelliculés  
Vokanamet 150 mg/1 000 mg comprimés pelliculés  
canagliflozine/chlorhydrate de metformine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 50 mg de canagliflozine, et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 50 mg de canagliflozine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 150 mg de canagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 150 mg de canagliflozine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

60 comprimés pelliculés

Composant d'un conditionnement multiple de 3 flacons, ne peut pas être vendu séparément

**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 VUE ET DE PORTÉE 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**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

**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/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 comprimés pelliculés)  
EU/1/14/918/006 (50 mg/1 000 mg - 180 comprimés pelliculés)  
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 comprimés pelliculés)  
EU/1/14/918/012 (150 mg/1 000 mg - 180 comprimés pelliculés)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

## **B. NOTICE**

## **Notice: Information du patient**

**Vokanamet 50 mg/850 mg-comprimés pelliculés**  
**Vokanamet 50 mg/1 000 mg-comprimés pelliculés**  
**Vokanamet 150 mg/850 mg-comprimés pelliculés**  
**Vokanamet 150 mg/1 000 mg-comprimés pelliculés**

canagliflozine/chlorhydrate de metformine

**Veuillez 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 Vokanamet et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vokanamet
3. Comment prendre Vokanamet
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Vokanamet
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### **1. Qu'est-ce que Vokanamet et dans quels cas est-il utilisé**

Vokanamet contient deux substances actives différentes, la canagliflozine et la metformine. Ce sont deux médicaments qui agissent ensemble de façon différente pour abaisser le taux de glucose (sucre) sanguin et qui peuvent contribuer à la prévention des cardiopathies chez les adultes atteints de diabète de type 2

Ce médicament peut être utilisé seul ou avec d'autres médicaments que vous pouvez prendre pour traiter votre diabète de type 2 (comme 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. Vokanamet est utilisé lorsque votre glucose sanguin est insuffisamment contrôlé par la metformine seule ou associée à d'autres médicaments antidiabétiques. Si vous prenez déjà des comprimés séparés de canagliflozine et de metformine, Vokanamet peut les remplacer en un seul comprimé.

Il est 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 Vokanamet

### Ne prenez jamais Vokanamet

- si vous êtes allergique à la canagliflozine, à la metformine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous avez des problèmes hépatiques
- si vous souffrez d'une détérioration sévère de la fonction rénale
- si vous avez un diabète non contrôlé avec, par exemple, une hyperglycémie sévère (taux élevé de glucose dans le sang), des nausées, des vomissements, une diarrhée, une perte de poids rapide, une acidose lactique (voir « Risque d'acidose lactique » ci-dessous) ou une acidocétose. En cas d'acidocétose, les substances appelées « corps cétoniques » s'accumulent dans le sang ce qui peut conduire à un pré-coma diabétique. Les symptômes comprennent des douleurs à l'estomac, une respiration rapide et profonde, une somnolence ou si votre haleine présente une odeur fruitée inhabituelle.
- si vous avez une infection grave
- si vous avez perdu une quantité importante d'eau (déshydratation), par exemple en raison d'une diarrhée sévère ou de longue durée, ou si vous avez vomi plusieurs fois à la suite
- si vous avez déjà eu des antécédents de précoma diabétique
- si vous avez eu récemment une crise cardiaque ou si vous avez des problèmes de circulation sanguine graves, tels que « choc » ou difficultés respiratoires
- si vous consommez des quantités excessives d'alcool (tous les jours ou seulement de temps en temps)
- si vous avez ou avez récemment eu une insuffisance cardiaque.

### Avertissements et précautions

#### Risque d'acidose lactique

Vokanamet peut provoquer un effet indésirable très rare, mais très grave, appelé « acidose lactique », en particulier si vos reins ne fonctionnent pas correctement. Le risque de développer une acidose lactique augmente également en cas de diabète mal contrôlé, d'infections graves, de jeûne prolongé ou de consommation d'alcool, de déshydratation (voir informations complémentaires ci-dessous), de problèmes au foie et toutes autres affections médicales pour lesquelles une partie du corps reçoit un apport réduit en oxygène (les maladies cardiaques aiguës sévères, par exemple).

Si l'une de ces situations s'applique à vous, adressez-vous à votre médecin pour recevoir des instructions supplémentaires.

Adressez-vous rapidement à votre médecin pour obtenir des instructions si :

- une maladie génétique héréditaire touchant les mitochondries (les éléments qui produisent l'énergie dans les cellules) vous a été diagnostiquée, telle que le syndrome MELAS (encéphalomyopathie mitochondriale, acidose lactique et pseudo-épisodes vasculaires cérébraux) ou un diabète avec surdité de transmission maternelle (MIDD) ;
- vous présentez un ou plusieurs des symptômes suivants après avoir commencé à prendre la metformine : convulsions, déclin des capacités cognitives, difficultés à effectuer des mouvements, symptômes indiquant des lésions nerveuses (par exemple, douleur ou engourdissement), migraine et surdité.

**Arrêtez temporairement de prendre Vokanamet si vous souffrez d'une affection susceptible d'être associée à une déshydratation** (perte importante de liquides corporels) tels des vomissements sévères, de la diarrhée, de la fièvre, une exposition à la chaleur ou si vous buvez moins de liquides que d'habitude. Adressez-vous à votre médecin pour obtenir des instructions supplémentaires.

**Arrêtez de prendre Vokanamet et adressez-vous immédiatement à un médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche si vous présentez les symptômes d'une acidose lactique**, car cette affection peut entraîner un coma.

Les symptômes de l'acidose lactique comprennent :

- vomissements
- maux d'estomac (douleurs abdominales)

- crampes musculaires
- sensation générale de malaise associée à une grande fatigue
- difficultés à respirer
- diminution de la température corporelle et du rythme cardiaque

L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée à l'hôpital.

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Vokanamet, et pendant le traitement :

- au sujet des moyens de prévention de la déshydratation (consultez la rubrique 4 pour connaître les signes de déshydratation).
- si vous avez un diabète de type 1 car Vokanamet 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, adressez-vous immédiatement à un médecin ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital le plus proche. Ces symptômes peuvent être le signe d'une « acidocétose diabétique » - un problème rare mais grave, mettant parfois en jeu le pronostic vital 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 devez subir une intervention chirurgicale lourde ou une procédure nécessitant un jeûne prolongé, demandez à votre médecin si vous devez arrêter de prendre Vokanamet et quand le reprendre.
- 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 Vokanamet ».
- si vous avez subi une amputation d'un membre inférieur.
- il est important de vérifier régulièrement l'état de vos pieds et de suivre tout autre conseil donné par votre professionnel de santé concernant le soin des pieds et le maintien d'une hydratation adéquate. Vous devez immédiatement avertir votre médecin si vous remarquez une lésion ou une décoloration, ou bien si vous ressentez une sensibilité ou une douleur au niveau de vos pieds. Des études cliniques montrent que la prise de canagliflozine pourrait contribuer au risque d'amputation des membres inférieurs (principalement des amputations de l'orteil et du médio pied).
- si vous développez des symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, une rougeur ou une tuméfaction au niveau de vos parties génitales ou de la zone qui s'étend de vos parties génitales à votre anus, accompagnés de fièvre ou d'une sensation générale de malaise. Ces symptômes peuvent indiquer la survenue d'une infection rare mais grave ou mettant même en jeu le pronostic vital des patients, appelée « fasciite nécrosante du périnée » ou « gangrène de Fournier », qui détruit le tissu sous-cutané. La gangrène de Fournier doit faire l'objet d'un traitement immédiat.
- si vous présentez des signes d'infection génitale fongique comme une irritation, une démangeaison, un écoulement ou une odeur inhabituels.
- si vous présentez une infection grave des reins ou des voies urinaires accompagnée de fièvre. Votre médecin pourra vous demander d'arrêter de prendre Vokanamet jusqu'à votre rétablissement.

### **Fonction rénale**

Votre fonction rénale devra être contrôlée par une simple analyse de sang, avant l'instauration du traitement. Pendant votre traitement par Vokanamet, votre médecin contrôlera votre fonction rénale au

moins une fois par an ou plus fréquemment si vous êtes âgé(e) et/ou si votre fonction rénale s'est détériorée.

### **Chirurgie**

Si vous devez subir une opération chirurgicale importante, arrêtez de prendre Vokanamet au moment de l'opération et pendant un certain temps après l'intervention. Votre médecin décidera du moment où vous devrez arrêter et reprendre votre traitement par Vokanamet.

Votre médecin décidera si vous avez besoin d'un autre traitement pour contrôler votre glycémie pendant l'arrêt de Vokanamet. Il est important que vous suiviez attentivement les instructions de votre médecin.

### **Glucose urinaire**

En raison du mode d'action de la canagliflozine, le test de sucre (glucose) dans vos urines sera positif pendant votre traitement par ce médicament.

### **Enfants et adolescents**

Vokanamet n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, car aucune donnée n'est disponible chez ces patients.

### **Autres médicaments et Vokanamet**

Si vous devez recevoir une injection d'un produit de contraste contenant de l'iode, par exemple, pour une radiographie ou un scanner, vous devez arrêter de prendre Vokanamet avant ou au moment de l'injection. Votre médecin décidera du moment où vous devrez arrêter et reprendre la prise de votre traitement par Vokanamet.

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Vous devrez peut-être passer plus fréquemment des tests de la glycémie ou de la fonction rénale ou votre médecin devra peut-être ajuster la dose de Vokanamet. Il est particulièrement important de signaler les médicaments suivants :

- insuline ou sulfamide hypoglycémiant (comme le glimépiride ou le glipizide) pour traiter un diabète – votre médecin pourra envisager de diminuer la dose afin d'éviter une diminution trop importante de votre taux de sucre dans le sang (hypoglycémie)
- les médicaments qui augmentent la production d'urine (diurétiques)
- millepertuis (médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression)
- carbamazépine, phénytoïne, ou phénobarbital (médicaments anti-épileptiques)
- lithium (un médicament utilisé pour traiter le trouble bipolaire)
- 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 Vokanamet ».
- 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 associé à Vokanamet.
- dabigatran (médicament anti-coagulant qui diminue le risque de formation de caillot sanguin)
- médicaments contenant de l'alcool. Voir rubrique « Vokanamet avec de l'alcool ».
- cimétidine (médicament utilisé pour traiter les problèmes d'estomac)
- corticostéroïdes (utilisés pour traiter diverses maladies, telles que l'inflammation sévère de la peau ou l'asthme) qui sont donnés par la bouche, par injection ou inhalés
- bêta-2 agonistes (comme salbutamol ou terbutaline) utilisés pour traiter l'asthme.
- des médicaments utilisés pour traiter la douleur et l'inflammation (AINS ou inhibiteurs de la COX-2, tels que l'ibuprofène et le célécoxib)
- certains médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (inhibiteurs de l'ECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)

### **Vokanamet avec de l'alcool**

Eviter une consommation excessive d'alcool pendant la prise de Vokanamet, car cela peut augmenter le risque d'acidose lactique (voir la rubrique « Avertissements et précautions »).

### **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 ce médicament.

La canagliflozine, une des substances actives de Vokanamet, ne doit pas être utilisée pendant la grossesse. Parlez à votre médecin pour connaître la meilleure façon de contrôler votre glycémie sans Vokanamet 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**

Vokanamet 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 de Vokanamet avec d'autres médicaments antidiabétiques appelés sulfamides hypoglycémisants (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.

### **Vokanamet contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre Vokanamet**

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 posologie de Vokanamet est d'un comprimé deux fois par jour.
- Le dosage de Vokanamet que vous prenez varie en fonction de votre état et de la quantité de canagliflozine et de metformine nécessaires pour contrôler votre glycémie.
- Votre médecin vous prescrira le dosage qui vous est approprié.

### **Prise de ce médicament**

- Avalez le comprimé entier avec de l'eau
- Il est préférable de prendre votre comprimé au cours d'un repas. Cela diminuera le risque de troubles de l'estomac.
- 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 ce médicament en même temps qu'un médicament qui diminue le cholestérol comme la cholestyramine vous devez prendre ce médicament au moins 1 heure avant ou 4 à 6 heures après le médicament qui diminue le cholestérol.

Il est possible que votre médecin prescrive Vokanamet 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 aider à contrôler votre diabète, vous devez continuer à suivre les conseils de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en terme 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 de Vokanamet que vous n'auriez dû**

Étant donné que Vokanamet contient de la metformine, si vous avez pris plus de ce médicament, vous pouvez présenter une acidose lactique. Si cela arrive, il est possible que vous ayez besoin d'une prise en charge hospitalière immédiate car l'acidose lactique peut conduire au coma. Les symptômes de l'acidose lactique sont notamment des vomissements, des maux d'estomac, des crampes musculaires, une sensation générale de mal-être, accompagnée d'une fatigue sévère ou de difficultés respiratoires. D'autres symptômes peuvent également survenir comme une diminution de la température corporelle et du rythme cardiaque. Arrêtez immédiatement de prendre ce médicament et contactez immédiatement un médecin ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital le plus proche (voir rubrique 2). Apportez la boîte de médicaments avec vous.

### **Si vous oubliez de prendre Vokanamet**

- Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous en rappelez. Cependant, s'il est l'heure de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Vokanamet**

Votre taux de sucre dans le sang est susceptible d'augmenter si vous arrêtez de prendre ce médicament. N'interrompez pas le traitement par Vokanamet 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 immédiatement de prendre Vokanamet et adressez-vous à un médecin ou allez à l'hôpital le plus proche si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants :**

### **Réaction allergique grave (rare, peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)**

Les signes possibles d'une réaction allergique grave peuvent inclure :

- Gonflement de la face, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge qui peut engendrer une difficulté à respirer ou à avaler.

### **Acidose lactique (très rare, peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)**

Vokanamet peut provoquer un effet indésirable très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000), mais très grave appelé acidose lactique (voir rubrique « Avertissements et précautions »). Si cela arrive, **arrêtez de prendre Vokanamet et adressez-vous immédiatement à un médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche**, car l'acidose lactique peut entraîner un coma.

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

Voici les signes d'une l'acidocétose diabétique (voir aussi rubrique 2) :

- 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 Vokanamet de façon temporaire ou définitive.

### **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.

### **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.

### **Infections des voies urinaires (fréquentes, peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)**

- Les signes d'une infection grave des voies urinaires sont les suivants :
  - fièvre et/ou frissons
  - sensation de brûlure pendant la miction (évacuation des urines)
  - douleur dans le dos ou sur les côtés

Bien que cela soit peu fréquent, si vous observez du sang dans vos urines, parlez-en immédiatement à votre médecin.

### **Autres effets indésirables :**

#### **Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)**

- infection vaginale mycosique.

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

- éruption cutanée ou rougeur du pénis ou du prépuce (infection mycosique)
- 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

- se sentir malade (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 (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)**

- 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 augmentée) ou du potassium augmenté
- 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)
- amputation des membres inférieurs (de l'orteil principalement), en particulier si vous avez un risque élevé de maladie cardiaque
- phimosis – difficulté du prépuce à se rétracter afin de découvrir le gland
- réactions cutanées en cas d'exposition au soleil

#### **Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée d'après les données disponibles)**

- fasciite nécrosante du périnée ou gangrène de Fournier, une grave infection des tissus mous des parties génitales ou de la zone qui s'étend des parties génitales à l'anus.

#### **Effets indésirables lors de la prise de metformine seule qui n'ont pas été décrits pour canagliflozine:**

- très fréquents : se sentir malade (nausées), être malade (vomissements), diarrhée, maux d'estomac, perte d'appétit
- fréquents : un goût métallique (trouble du goût), diminution du taux de vitamine B<sub>12</sub> (peut entraîner une anémie – taux faible de globules rouges)
- très rare : des tests de la fonction hépatique perturbés, hépatite (maladie de foie) et démangeaisons.

#### **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 Vokanamet**

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 le flacon et l'étui après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

N'utilisez pas Vokanamet 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 Vokanamet**

- Les substances actives sont la canagliflozine et le chlorhydrate de metformine.
  - Chaque comprimé 50 mg/850 mg contient de l'hémihydrate de canagliflozine, équivalent à 50 mg de canagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.
  - Chaque comprimé 50 mg/1 000 mg contient de l'hémihydrate de canagliflozine, équivalent à 50 mg de canagliflozine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.
  - Chaque comprimé 150 mg/850 mg contient de l'hémihydrate de canagliflozine, équivalent à 150 mg de canagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.
  - Chaque comprimé 150 mg/1 000 mg contient de l'hémihydrate de canagliflozine, équivalent à 150 mg de canagliflozine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.
- Les autres composants sont :
  - Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, hypromellose, croscarmellose sodique, et stéarate de magnésium.
  - Pelliculage
    - (50 mg/850 mg comprimés): macrogol (3350), alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane (E171) et oxyde de fer noir (E172).
    - (50 mg/1 000 mg comprimés): macrogol (3350), alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172) et oxyde de fer rouge (E172).
    - (150 mg/850 mg comprimés): macrogol (3350), alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane (E171), et oxyde de fer jaune (E172).
    - (150 mg/1 000 mg comprimés): macrogol (3350), alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172) et oxyde de fer noir (E172).

### **Comment se présente Vokanamet et contenu de l'emballage extérieur**

- Les comprimés de Vokanamet 50 mg/850 mg, sont des comprimés pelliculés roses en forme de gélule, de 20 mm de long, à libération immédiate, pelliculé et gravé « CM » sur une face et « 358 » sur l'autre face.
- Les comprimés de Vokanamet 50 mg/1 000 mg, sont des comprimés pelliculés beiges en forme de gélule, de 21 mm de long, à libération immédiate, pelliculé et gravé « CM » sur une face et « 551 » sur l'autre face.
- Les comprimés de Vokanamet 150 mg/850 mg, sont des comprimés pelliculés jaune clairs en forme de gélule, de 21 mm de long, à libération immédiate, pelliculé et gravé « CM » sur une face et « 418 » sur l'autre face.
- Les comprimés de Vokanamet 150 mg/1 000 mg, sont des comprimés pelliculés violets en forme de gélule, de 22 mm de long, à libération immédiate, pelliculé et gravé « CM » sur une face et « 611 » sur l'autre face.

Vokanamet est disponible en flacon PEHD avec un bouchon sécurité enfant. Les comprimés sont conditionnés en boîtes de 20 et 60 comprimés et en boîtes multipack de 180 comprimés (3 flacons contenant 60 comprimés chacun).

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**

Menarini Benelux NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 721 4545  
medical@menarini.be

**България**

“Берлин-Хеми/А. Менарини България”  
ЕООД  
тел.: +359 2 454 0950  
bcsofia@berlin-chemie.com

**Česká republika**

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika  
s.r.o.  
Tel: +420 267 199 333  
office@berlin-chemie.cz

**Danmark**

Berlin-Chemie AG  
Tlf: +45 78 71 31 21

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13  
info@menarini.gr

**España**

Laboratorios Menarini, S.A.  
Tel: +34 93 462 88 00  
info@menarini.es

**France**

MENARINI France  
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20  
im@menarini.fr

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Menarini Benelux NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 721 4545  
medical@menarini.be

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Menarini Benelux NV/SA  
Tel: +32 (0)2 721 4545  
medical@menarini.be

**Norge**

Berlin-Chemie AG  
Tlf: +45 78 71 31 21

**Österreich**

A. Menarini Pharma GmbH  
Tel: +43 1 879 95 85-0  
office@menarini.at

**Polska**

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 566 21 00  
biuro@berlin-chemie.com

**Portugal**

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.  
Tel: +351 210 935 500  
menporfarma@menarini.pt

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Ireland**

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd  
Tel: +353 1 284 6744  
medinfo@menarini.ie

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Laboratori Guidotti S.p.A.  
Tel: +39 050 971011  
contatti@labguidotti.it

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13  
info@menarini.gr

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Slovakia s.r.o  
Tel: +421 2 544 30 730  
slovakia@berlin-chemie.com

**Suomi/Finland**

Berlin-Chemie/A. Menarini Suomi Oy  
Puh/Tel: +358 403 000 760  
fi@berlin-chemie.com

**Sverige**

Berlin-Chemie AG  
Tfn: +45 78 71 31 21

**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 <https://www.ema.europa.eu>.