

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vokanamet 50 mg/850 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé rose, 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.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vokanamet est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, pour améliorer le contrôle glycémique:

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée.
- chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à la dose maximale de metformine associée à d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations)
- chez les patients déjà traités par l'association canagliflozine et metformine sous forme de comprimés séparés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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 hypoglycémifiants), une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

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).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Chez les patients avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) compris entre 60 mL/min/1,73 m² et < 90 mL/min/1,73 m² ou une clairance de la créatinine (ClCr) comprise entre 60 mL/min et < 90 mL/min, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Vokanamet ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (DFGe < 60 mL/min/1,73 m² ou CrCl < 60 mL/min) à cause de la metformine (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Vokanamet n'est pas recommandé 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 cette dose est proche de la suivante auquel cas les patients devront sauter la dose oubliée et reprendre le schéma habituel d'administration.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- Acidocétose diabétique, précoma diabétique;
- Insuffisance rénale modérée ou sévère (patients avec un DFG_e < 60 mL/min/1,73 m² ou une CrCl < 60 mL/min) (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

Généralités

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

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique rare mais grave (mortalité élevée en l'absence d'un traitement rapide) qui peut survenir en cas d'accumulation de metformine. Les cas d'acidose lactique rapportés chez les patients traités par metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques présentant une insuffisance rénale significative. L'incidence de l'acidose lactique peut et doit être aussi réduite par une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels que diabète mal équilibré, cétose, jeûne prolongé, consommation excessive d'alcool, insuffisance hépatique et toute affection associée à une hypoxie.

Diagnostic

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.

Ceci peut être suivi par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, une hypothermie et un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactatémie supérieure à 5 mmol/L et sur une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates. Devant toute suspicion d'acidose métabolique, le traitement doit être arrêté et le patient doit être hospitalisé d'urgence (voir rubrique 4.9). Les médecins doivent avertir les patients du risque et des symptômes de l'acidose lactique.

Fonction rénale

Etant donné que la metformine est éliminée par les reins et que son accumulation peut favoriser l'acidose lactique, le DFG_e ou la clairance de la créatinine doivent être établis avant l'initiation du traitement et régulièrement par la suite:

- au moins une fois par an chez les patients ayant une fonction rénale normale,
- au moins deux à quatre fois par an chez les patients ayant un DFG_e (clairance de la créatinine) à la limite inférieure de la normale et chez les patients âgés.

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 anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Administration de produit de contraste iodé

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés lors des examens radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale, pouvant induire une accumulation de metformine, ce qui peut augmenter le risque d'acidose lactique. Vokanamet doit être arrêté avant ou au moment de l'examen et n'être réintroduit qu'après un délai de 48 heures et seulement après réévaluation et certitude que la fonction rénale est normale (voir rubrique 4.5).

Intervention chirurgicale

Vokanamet contenant de la metformine, le traitement doit être interrompu 48 heures avant une intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale, spinale ou péridurale. Le traitement ne sera repris qu'au moins 48 heures après l'intervention ou reprise de la nutrition orale et seulement après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.

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 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 DFGe ont été observées au cours des 6 premières semaines suivant l'instauration du traitement par la canagliflozine. Chez les patients mentionnés ci-dessus, susceptibles de présenter des diminutions plus importantes du volume intravasculaire, on a parfois observé des diminutions plus importantes du DFGe ($> 30\%$), qui se sont ensuite améliorées et ont peu fréquemment nécessité l'interruption du traitement par la canagliflozine (voir rubrique 4.8).

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

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

Pour les patients recevant 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, ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT2, dont la canagliflozine, au cours des

essais cliniques et après commercialisation. Dans certains cas, la symptomatologie était atypique avec une augmentation seulement modérée de la glycémie, inférieure à 14 mmol/L (250 mg/dL). On ne sait pas si le risque de survenue d'une ACD est plus élevé avec des doses plus fortes de canagliflozine.

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

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

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

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

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

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

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

Hématocrite élevé

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

Patients âgés (≥ 65 ans)

Les patients âgés peuvent avoir un risque accru de déplétion volémique, sont plus susceptibles d'être traités par des diurétiques et de présenter une insuffisance rénale. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, 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. Dans de rares cas, des phimosis ont été rapportés, ayant parfois nécessité une circoncision. La majorité des infections mycosiques génitales ont été traitées avec des traitements antifongiques topiques, prescrits par un professionnel de santé ou auto-administrés, tout en poursuivant le traitement par Vokanamet.

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.

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 hypoglycémifiants, 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.

Dabigatran

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

Simvastatine

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

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

Associations déconseillées

Alcool

Il existe un risque majoré d'acidose lactique en cas d'intoxication alcoolique aiguë (en particulier en cas de jeûne, malnutrition ou insuffisance hépatique) en raison de la metformine contenue dans Vokanamet (voir rubrique 4.4). La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée.

Administration de 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 donc être arrêté avant ou au moment de l'examen et n'être réintroduit qu'après un délai de 48 heures, et seulement après réévaluation et certitude que la fonction rénale est normale (voir rubrique 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

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).

Des données limitées provenant de l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'indiquent 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 foetal, 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 nouveau-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 qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être informés du risque d'hypoglycémie lorsque 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 10 285 patients atteints de diabète de type 2, dont 5 151 patients traités par la canagliflozine en association avec la metformine. 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 1) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Tableau des effets indésirables

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

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

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

-
- * Liées à une déplétion volémique ; voir rubrique 4.4.
- ** Voir rubrique 4.4.
- a 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 [≥ 55 ans à ≤ 80 ans], les patients ayant un risque CV plus élevé) ont généralement corroboré les effets indésirables présentés dans ce tableau.
- b Soif inclut les termes soif, sécheresse buccale et polydipsie.
- c Éruption cutanée inclut les termes éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustulaire et éruption vésiculaire.
- d Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine.
- e L'effet indésirable fracture osseuse a été rapportée respectivement dans 0.7% et 0.6% pour 100 mg et 300 mg de canagliflozine, par rapport à 0.3% pour le placebo. Voir la rubrique fracture osseuse ci-dessous pour des informations complémentaires.
- f Polyurie ou pollakiurie incluent les termes polyurie, pollakiurie, mictions impérieuses, nycturie et augmentation du volume urinaire.
- g Candidose vulvovaginale inclut les termes candidose vulvovaginale, infection mycosique vulvovaginale, vulvovaginite, infection vaginale, vulvite et infection génitale fongique.
- h Balanite ou balanoposthite incluent les termes balanite, balanoposthite, balanite à Candida et infection génitale fongique.
- i 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.
- j 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.
- k 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.
- l 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.
- m 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.
- n Le pourcentage moyen de variation de la phosphatémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 3,6% et 5,1% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 1,5% pour le placebo.

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables liés à la déplétion volémique

Dans les analyses poolées des quatre études contrôlées *versus* placebo de 26 semaines, l'incidence de tous les effets indésirables liés à la déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension, déshydratation et syncope) a été de 1,2% pour canagliflozine 100 mg 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'étude cardiovasculaire dédiée, dans laquelle les patients étaient généralement plus âgés, avec un taux plus élevé de complications diabétiques, les incidences des effets indésirables liés à la déplétion volémique ont été de 2,8% avec canagliflozine 100 mg une fois par jour, 4,6% avec canagliflozine 300 mg une fois par jour et 1,9% avec placebo.

Pour évaluer les facteurs de risque relatifs à ces effets indésirables, une analyse poolée à plus grande échelle (N = 9 439) a été menée chez des patients provenant de huit études de phase 3 contrôlées incluant les deux doses de canagliflozine. Dans cette analyse poolée, les patients traités par diurétiques de l'anse, les patients avec un DFGe initial compris entre ≥ 30 mL/min/1,73 m² et < 60 mL/min/1,73 m² et les patients âgés de 75 ans et plus avaient généralement des incidences supérieures de ces effets indésirables. Pour les patients sous diurétiques de l'anse, les incidences ont été de 3,2% avec canagliflozine 100 mg une fois par jour et 8,8% avec canagliflozine 300 mg une fois par jour, contre 4,7% dans le groupe contrôle. Pour les patients avec un DFGe initial compris entre ≥ 30 mL/min/1,73 m² et < 60 mL/min/1,73 m², ou une CrCl comprise entre 30 mL/min et < 60 mL/min, les incidences ont été de 4,8% avec canagliflozine 100 mg une fois par jour et 8,1% avec canagliflozine 300 mg une fois par jour, contre 2,6% dans le groupe témoin. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, les incidences ont été de 4,9% avec canagliflozine 100 mg une fois par jour et

8,7% avec canagliflozine 300 mg une fois par jour, contre 2,6% dans le groupe contrôle (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

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

La fréquence des hypoglycémies a été faible (environ 4%) dans les différents groupes de traitement, y compris le groupe sous placebo, lorsque la canagliflozine a été utilisée en monothérapie ou en association à la metformine. Lorsque la canagliflozine a été ajoutée à une insulinothérapie, 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 (voir rubrique 4.4).

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

Infections des voies urinaires

La survenue d'infections des voies urinaires a été plus fréquente sous canagliflozine 100 mg et 300 mg 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. Les sujets ont répondu à des traitements standards tout en continuant le traitement par canagliflozine.

Fracture osseuse

Dans une étude cardiovasculaire de 4 327 patients atteints ou présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire, les taux d'incidence de fracture osseuse étaient respectivement de 1,6, 1,6 et 1,1 pour 100 patients-années d'exposition à 100 mg de canagliflozine, 300 mg de canagliflozine et au placebo, avec un déséquilibre de ce taux survenant initialement dans les 26 premières semaines de traitement. Dans les autres études avec la canagliflozine dans le diabète de type 2, qui ont inclu une population diabétique générale d'environ 5 800 patients, aucune différence dans le risque de fracture n'a été observée par rapport au groupe contrôle. Après 104 semaines de traitement, la canagliflozine n'a pas affecté la densité minérale osseuse.

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

Dans une analyse poolée de huit 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 incidences respectivement de 4,9%, 8,7% et 2,6% pour canagliflozine 100 mg une fois par jour, canagliflozine 300 mg une fois par jour et le groupe contrôle. Des diminutions du DFGe (-3,6% et -5,2%) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparativement au groupe contrôle (-3,0%) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Metformine

Le tableau 2 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 2 : 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> | Effets indésirables |
|---|---|
| Fréquence | |
| <i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i> | |
| très rare | Acidose lactique, carence vitamine B ₁₂ ^a |
| <i>Affections du système nerveux</i> | |
| Fréquent | Trouble du goût |
| <i>Affections gastro-intestinales</i> | |
| très fréquent | Symptômes gastro-intestinaux ^b |
| <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> | |
| très rare | Erythème, prurit, urticaire |
| <i>Affections hépatobiliaires</i> | |
| très rare | Troubles de la fonction hépatique, hépatite |

^a Le traitement au long cours par la metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B₁₂ qui peut, dans de très rares cas, entraîner un déficit en vitamine B₁₂ cliniquement significatif (anémie mégaloblastique par exemple).

^b 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 hypoglycémiantes oraux, Code ATC: A10BD16

Mécanisme d'action

Vokanamet associe deux médicaments hypoglycémiantes 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_G). Elle augmente ainsi l'excrétion urinaire du glucose (UGE), ce qui diminue les concentrations plasmatiques du glucose par ce mécanisme indépendant de l'insuline chez les patients atteints de diabète de type 2. L'augmentation de l'UGE sous l'effet de l'inhibition du SGLT2 conduit également à une diurèse osmotique, l'effet diurétique étant lui-même à l'origine d'une diminution de la pression artérielle systolique ; l'augmentation de l'UGE se traduit par une perte de calories et donc une diminution du poids corporel, comme l'ont démontré les études effectuées chez les patients atteints de diabète de type 2.

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

Dans les études de phase 3, l'administration de canagliflozine 300 mg 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 néoglucogenèse 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%.

Efficacité et sécurité clinique

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 hypoglycémiant.

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

Au total, 10 285 patients diabétiques de type 2 ont participé à neuf études contrôlées en double aveugle sur l'efficacité et la sécurité clinique menées pour évaluer les effets 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, 4% d'origine afro-américaine et 8% d'autres. 16% de patients étaient d'origine hispanique. Environ 58% des patients étaient des hommes. Les patients avaient un âge moyen de 59,6 ans (de 21 ans à 96 ans), avec 3 082 patients âgés de 65 ans et plus et 510 patients âgés de plus de 75 ans. 58% des patients présentaient un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m².

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 3). 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_{1c}), le pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA_{1c} $< 7\%$, la modification de la glycémie à jeun par rapport aux valeurs initiales et la glycémie postprandiale à 2 heures. En outre, des diminutions du poids corporel et de la pression artérielle systolique par rapport au placebo ont été observées.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité des études cliniques contrôlées versus placebo^a

| Bithérapie avec la metformine (26 semaines) | | | |
|--|--|---------------------------------------|---|
| | Canagliflozine + metformine | | Placebo + metformine (N = 183) |
| | 100 mg (N = 368) | 300 mg (N = 367) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| Valeur initiale (moyenne) | 7,94 | 7,95 | 7,96 |
| Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée) | -0,79 | -0,94 | -0,17 |
| Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95%) | -0,62 ^b (-0,76 ; -0,48) | -0,77 ^b (-0,91 ; -0,64) | Sans objet ^c |
| Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7% | 45,5 ^b | 57,8 ^b | 29,8 |
| Poids corporel | | | |
| 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 ^b (-3,1 ; -1,9) | -2,9 ^b (-3,5 ; -2,3) | Sans objet ^c |
| Trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (26 semaines) | | | |
| | Canagliflozine + metformine et sulfamide hypoglycémiant | | Placebo + metformine et sulfamide hypoglycémiant (N = 156) |
| | 100 mg (N = 157) | 300 mg (N = 156) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| 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 ^b (-0,90 ; -0,52) | -0,92 ^b (-1,11 ; -0,73) | Sans objet ^c |
| Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7% | 43,2 ^b | 56,6 ^b | 18,0 |
| Poids corporel | | | |
| 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 ^b (-2,1 ; -0,7) | -2,0 ^b (-2,7 ; -1,3) | Sans objet ^c |

| En association à l'insuline^d (18 semaines) | | | |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| | Canagliflozine + insuline | | Placebo + insuline (N = 565) |
| | 100 mg (N = 566) | 300 mg (N = 587) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| 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 ^b (-0,73 ; -0,56) | -0,73 ^b (-0,82 ; -0,65) | Sans objet ^c |
| Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7% | 19,8 ^b | 24,7 ^b | 7,7 |
| Poids corporel | | | |
| 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 ^b (-2,2 ; -1,5) | -2,4 ^b (-2,8 ; -2,0) | Sans objet ^c |

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

^b p < 0,001 comparativement au placebo.

^c Non applicable.

^d canagliflozine en association à l'insuline (avec ou sans autres médicaments hypoglycémisants).

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_{1c}, le pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7%, un changement de la valeur initiale de la glycémie à jeun et une réduction du poids corporel, comme indiqué dans le tableau 4.

Tableau 4: Résultats d'efficacité d'une étude clinique contrôlée *versus* placebo^a avec la 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_{1c} (%) | | | |
| 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 ^b (-0,637; -0,251) | -0,60 ^b (-0,792; -0,407) | N/A ^c |
| Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7% | 47,8 ^d | 57,1 ^b | 31,5 |
| Poids corporel | | | |
| 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 ^b (-3,1; -1,3) | -2,6 ^b (-3,5; -1,7) | N/A ^c |

- ^a Population en intention de traiter utilisant la dernière observation de l'étude.
^b p<0,001 comparé au placebo.
^c Non applicable.
^d 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 5). Canagliflozine 100 mg une fois par jour en bithérapie avec la metformine a entraîné des diminutions similaires de taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales et à une dose de 300 mg a entraîné des diminutions supérieures (p < 0,05) de l'HbA_{1c}, 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_{1c} 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 5 : Résultats d'efficacité des études cliniques contrôlées versus comparateur actif^a

| 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_{1c} (%) | | | |
| 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 ^b (-0,11 ; 0,09) | -0,12 ^b (-0,22 ; -0,02) | Sans objet ^c |
| Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < | 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 ^b (-5,7 ; -4,7) | -5,7 ^b (-6,2 ; -5,1) | Sans objet ^c |
| Comparaison à la sitagliptine en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (52 semaines) | | | |
| | Canagliflozine 300 mg + metformine et sulfamide hypoglycémiant (N = 377) | Sitagliptine 100 mg + metformine et sulfamide hypoglycémiant (N = 378) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| 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 ^b (-0,50 ; -0,25) | NA ^c | |

| | | |
|---|------------------------------------|-------------------------|
| Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < | 47,6 | 35,3 |
| Poids corporel | | |
| 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 ^d (-3,3 ; -2,2) | Sans objet ^c |

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

^b p < 0,05.

^c Non applicable.

^d p < 0,001.

Populations particulières

Dans deux études menées dans des populations particulières (patients âgés 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 ≥ 55 ans à ≤ 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 hypoglycémisants 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_{1c} 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).

Glycémie à jeun

Dans quatre études contrôlées *versus* placebo, le traitement par canagliflozine en monothérapie ou en association avec un ou deux médicaments hypoglycémisants 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 hypoglycémisants 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.

Sécurité cardiovasculaire

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

Pression artérielle

Dans une analyse de quatre études de 26 semaines contrôlées *versus* placebo (N=2 313), le traitement par canagliflozine 100 mg et 300 mg une fois par jour a entraîné des diminutions moyennes de la pression artérielle systolique de respectivement -3,9 mmHg et -5,3 mmHg, comparativement au placebo (-0,1 mmHg). Un effet plus faible a été observé sur la pression artérielle diastolique, avec des modifications moyennes sous canagliflozine 100 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour de respectivement -2,1 mmHg et -2,5 mmHg, comparativement au placebo (-0,3 mmHg). Aucune modification notable de la fréquence cardiaque n'a été mise en évidence.

Patients ayant un taux initial d'HbA_{1c} > 10% et ≤ 12%

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

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 hypoglycémiantes 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 hypoglycémiantes 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 119 litres, ce qui suggère une distribution tissulaire importante. La canagliflozine est fortement liée aux protéines dans le plasma (99%), principalement à l'albumine. La liaison aux protéines est indépendante des concentrations plasmatiques de la canagliflozine. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas modifiée de façon significative chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Biotransformation

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

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

Élimination

Après l'administration d'une dose orale unique de canagliflozine marquée au carbone 14 (^{14}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

Patients atteints d'insuffisance rénale

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

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

La canagliflozine a été éliminée de façon négligeable par hémodialyse.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, les rapports des moyennes géométriques pour les C_{max} et les ASC_{∞} 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 (≥ 65 ans)

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

Population pédiatrique

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

Autres populations particulières

Pharmacogénétique

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

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

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 $\mu\text{g/mL}$. Dans les études cliniques contrôlées, les C_{\max} n'ont pas excédé 5 $\mu\text{g/mL}$, 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^{ème} jour de gestation jusqu'au 20^{ème} 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 1^{er} au 90^{ème} jour postnatal n'a pas montré une sensibilité accrue par rapport aux effets observés chez les rats adultes. Cependant, une dilatation du pyélon a été remarquée avec la dose sans effet observable (NOEL = No Observed Effect Level), à des doses d'exposition 2,4 fois et 0,6 fois l'exposition clinique aux doses de 100 mg et 300 mg respectivement et ne s'est pas pleinement inversée pendant la période de récupération d'environ un mois. Les résultats rénaux persistants chez les rats juvéniles peuvent sans doute être attribués à la capacité réduite du rein en développement du rat à gérer l'augmentation des volumes d'urine liée à la canagliflozine, étant donné que la maturation fonctionnelle du rein du rat se poursuit jusqu'à l'âge de 6 semaines.

La canagliflozine n'a pas augmenté l'incidence des tumeurs chez les souris mâles et femelles lors d'une étude de 2 ans à des doses de 10, 30 et 100 mg/kg. La dose la plus élevée de 100 mg/kg correspondait

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

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

50 mg/850 mg:
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

2 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

180 (3 x 60) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

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

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

EU/1/14/918/001 (20 comprimés)

EU/1/14/918/002 (60 comprimés)

EU/1/14/918/003 (180 comprimés)

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

Date de première autorisation: 23 avril 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

16 décembre 2015.

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

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vokanamet 50 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine, équivalent à 50 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.

Comprimé beige, 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.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vokanamet est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, pour améliorer le contrôle glycémique:

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée.
- chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à la dose maximale de metformine associée à d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations)
- chez les patients déjà traités par l'association canagliflozine et metformine sous forme de comprimés séparés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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 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 hypoglycémifiants), une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

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).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Chez les patients avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) compris entre 60 mL/min/1,73 m² et < 90 mL/min/1,73 m² ou une clairance de la créatinine (ClCr) comprise entre 60 mL/min et < 90 mL/min, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Vokanamet ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (DFGe < 60 mL/min/1,73 m² ou CrCl < 60 mL/min) à cause de la metformine (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Vokanamet n'est pas recommandé 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 cette dose est proche de la suivante auquel cas les patients devront sauter la dose oubliée et reprendre le schéma habituel d'administration.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- Acidocétose diabétique, précoma diabétique;
- Insuffisance rénale modérée ou sévère (patients avec un DFG_e < 60 mL/min/1,73 m² ou une CrCl < 60 mL/min) (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

Généralités

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

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique rare mais grave (mortalité élevée en l'absence d'un traitement rapide) qui peut survenir en cas d'accumulation de metformine. Les cas d'acidose lactique rapportés chez les patients traités par metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques présentant une insuffisance rénale significative. L'incidence de l'acidose lactique peut et doit être aussi réduite par une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels que diabète mal équilibré, cétose, jeûne prolongé, consommation excessive d'alcool, insuffisance hépatique et toute affection associée à une hypoxie.

Diagnostic

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.

Ceci peut être suivi par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, une hypothermie et un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactatémie supérieure à 5 mmol/L et sur une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates. Devant toute suspicion d'acidose métabolique, le traitement doit être arrêté et le patient doit être hospitalisé d'urgence (voir rubrique 4.9). Les médecins doivent avertir les patients du risque et des symptômes de l'acidose lactique.

Fonction rénale

Etant donné que la metformine est éliminée par les reins et que son accumulation peut favoriser l'acidose lactique, le DFG_e ou la clairance de la créatinine doivent être établis avant l'initiation du traitement et régulièrement par la suite:

- au moins une fois par an chez les patients ayant une fonction rénale normale,
- au moins deux à quatre fois par an chez les patients ayant un DFG_e (clairance de la créatinine) à la limite inférieure de la normale et chez les patients âgés.

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 anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Administration de produit de contraste iodé

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés lors des examens radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale, pouvant induire une accumulation de metformine, ce qui peut augmenter le risque d'acidose lactique. Vokanamet doit être arrêté avant ou au moment de l'examen et n'être réintroduit qu'après un délai de 48 heures et seulement après réévaluation et certitude que la fonction rénale est normale (voir rubrique 4.5).

Intervention chirurgicale

Vokanamet contenant de la metformine, le traitement doit être interrompu 48 heures avant une intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale, spinale ou péridurale. Le traitement ne sera repris qu'au moins 48 heures après l'intervention ou reprise de la nutrition orale et seulement après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.

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 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 DFGe ont été observées au cours des 6 premières semaines suivant l'instauration du traitement par la canagliflozine. Chez les patients mentionnés ci-dessus, susceptibles de présenter des diminutions plus importantes du volume intravasculaire, on a parfois observé des diminutions plus importantes du DFGe ($> 30\%$), qui se sont ensuite améliorées et ont peu fréquemment nécessité l'interruption du traitement par la canagliflozine (voir rubrique 4.8).

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

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

Pour les patients recevant 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, ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT2, dont la canagliflozine, au cours des

essais cliniques et après commercialisation. Dans certains cas, la symptomatologie était atypique avec une augmentation seulement modérée de la glycémie, inférieure à 14 mmol/L (250 mg/dL). On ne sait pas si le risque de survenue d'une ACD est plus élevé avec des doses plus fortes de canagliflozine.

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

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

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

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

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

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

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

Hématocrite élevé

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

Patients âgés (> 65 ans)

Les patients âgés peuvent avoir un risque accru de déplétion volémique, sont plus susceptibles d'être traités par des diurétiques et de présenter une insuffisance rénale. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, 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. Dans de rares cas, des phimosis ont été rapportés, ayant parfois nécessité une circoncision. La majorité des infections mycosiques génitales ont été traitées avec des traitements antifongiques topiques, prescrits par un professionnel de santé ou auto-administrés, tout en poursuivant le traitement par Vokanamet.

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.

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 hypoglycémifiants, 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.

Dabigatran

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

Simvastatine

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

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

Associations déconseillées

Alcool

Il existe un risque majoré d'acidose lactique en cas d'intoxication alcoolique aiguë (en particulier en cas de jeûne, malnutrition ou insuffisance hépatique) en raison de la metformine contenue dans Vokanamet (voir rubrique 4.4). La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée.

Administration de 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 donc être arrêté avant ou au moment de l'examen et n'être réintroduit qu'après un délai de 48 heures, et seulement après réévaluation et certitude que la fonction rénale est normale (voir rubrique 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

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).

Des données limitées provenant de l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'indiquent 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 foetal, 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 nouveau-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 qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être informés du risque d'hypoglycémie lorsque 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 10 285 patients atteints de diabète de type 2, dont 5 151 patients traités par la canagliflozine en association avec la metformine. 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 1) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Tableau des effets indésirables

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

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

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

-
- * Liées à une déplétion volémique ; voir rubrique 4.4.
- ** Voir rubrique 4.4.
- a 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 [≥ 55 ans à ≤ 80 ans], les patients ayant un risque CV plus élevé) ont généralement corroboré les effets indésirables présentés dans ce tableau.
- b Soif inclut les termes soif, sécheresse buccale et polydipsie.
- c Éruption cutanée inclut les termes éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustulaire et éruption vésiculaire.
- d Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine.
- e L'effet indésirable fracture osseuse a été rapportée respectivement dans 0.7% et 0.6% pour 100 mg et 300 mg de canagliflozine, par rapport à 0.3% pour le placebo. Voir la rubrique fracture osseuse ci-dessous pour des informations complémentaires.
- f Polyurie ou pollakiurie incluent les termes polyurie, pollakiurie, mictions impérieuses, nycturie et augmentation du volume urinaire.
- g Candidose vulvovaginale inclut les termes candidose vulvovaginale, infection mycosique vulvovaginale, vulvovaginite, infection vaginale, vulvite et infection génitale fongique.
- h Balanite ou balanoposthite incluent les termes balanite, balanoposthite, balanite à Candida et infection génitale fongique.
- i 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.
- j 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.
- k 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.
- l 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.
- m 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.
- n Le pourcentage moyen de variation de la phosphatémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 3,6% et 5,1% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 1,5% pour le placebo.

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables liés à la déplétion volémique

Dans les analyses poolées des quatre études contrôlées *versus* placebo de 26 semaines, l'incidence de tous les effets indésirables liés à la déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension, déshydratation et syncope) a été de 1,2% pour canagliflozine 100 mg 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'étude cardiovasculaire dédiée, dans laquelle les patients étaient généralement plus âgés, avec un taux plus élevé de complications diabétiques, les incidences des effets indésirables liés à la déplétion volémique ont été de 2,8% avec canagliflozine 100 mg une fois par jour, 4,6% avec canagliflozine 300 mg une fois par jour et 1,9% avec placebo.

Pour évaluer les facteurs de risque relatifs à ces effets indésirables, une analyse poolée à plus grande échelle (N = 9 439) a été menée chez des patients provenant de huit études de phase 3 contrôlées incluant les deux doses de canagliflozine. Dans cette analyse poolée, les patients traités par diurétiques de l'anse, les patients avec un DFGe initial compris entre ≥ 30 mL/min/1,73 m² et < 60 mL/min/1,73 m² et les patients âgés de 75 ans et plus avaient généralement des incidences supérieures de ces effets indésirables. Pour les patients sous diurétiques de l'anse, les incidences ont été de 3,2% avec canagliflozine 100 mg une fois par jour et 8,8% avec canagliflozine 300 mg une fois par jour, contre 4,7% dans le groupe contrôle. Pour les patients avec un DFGe initial compris entre ≥ 30 mL/min/1,73 m² et < 60 mL/min/1,73 m², ou une CrCl comprise entre 30 mL/min et < 60 mL/min, les incidences ont été de 4,8% avec canagliflozine 100 mg une fois par jour et 8,1% avec canagliflozine 300 mg une fois par jour, contre 2,6% dans le groupe témoin. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, les incidences ont été de 4,9% avec canagliflozine 100 mg une fois par jour et

8,7% avec canagliflozine 300 mg une fois par jour, contre 2,6% dans le groupe contrôle (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

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

La fréquence des hypoglycémies a été faible (environ 4%) dans les différents groupes de traitement, y compris le groupe sous placebo, lorsque la canagliflozine a été utilisée en monothérapie ou en association à la metformine. Lorsque la canagliflozine a été ajoutée à une insulinothérapie, 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 (voir rubrique 4.4).

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

Infections des voies urinaires

La survenue d'infections des voies urinaires a été plus fréquente sous canagliflozine 100 mg et 300 mg 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. Les sujets ont répondu à des traitements standards tout en continuant le traitement par canagliflozine.

Fracture osseuse

Dans une étude cardiovasculaire de 4 327 patients atteints ou présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire, les taux d'incidence de fracture osseuse étaient respectivement de 1,6, 1,6 et 1,1 pour 100 patients-années d'exposition à 100 mg de canagliflozine, 300 mg de canagliflozine et au placebo, avec un déséquilibre de ce taux survenant initialement dans les 26 premières semaines de traitement. Dans les autres études avec la canagliflozine dans le diabète de type 2, qui ont inclu une population diabétique générale d'environ 5 800 patients, aucune différence dans le risque de fracture n'a été observée par rapport au groupe contrôle. Après 104 semaines de traitement, la canagliflozine n'a pas affecté la densité minérale osseuse.

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

Dans une analyse poolée de huit 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 incidences respectivement de 4,9%, 8,7% et 2,6% pour canagliflozine 100 mg une fois par jour, canagliflozine 300 mg une fois par jour et le groupe contrôle. Des diminutions du DFGe (-3,6% et -5,2%) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparativement au groupe contrôle (-3,0%) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Metformine

Le tableau 2 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 2 : 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> | Effets indésirables |
|---|---|
| Fréquence | |
| <i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i> | |
| très rare | Acidose lactique, carence vitamine B ₁₂ ^a |
| <i>Affections du système nerveux</i> | |
| Fréquent | Trouble du goût |
| <i>Affections gastro-intestinales</i> | |
| très fréquent | Symptômes gastro-intestinaux ^b |
| <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> | |
| très rare | Erythème, prurit, urticaire |
| <i>Affections hépatobiliaires</i> | |
| très rare | Troubles de la fonction hépatique, hépatite |

^a Le traitement au long cours par la metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B₁₂ qui peut, dans de très rares cas, entraîner un déficit en vitamine B₁₂ cliniquement significatif (anémie mégaloblastique par exemple).

^b 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 oraux, 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_G). Elle augmente ainsi l'excrétion urinaire du glucose (UGE), ce qui diminue les concentrations plasmatiques du glucose par ce mécanisme indépendant de l'insuline chez les patients atteints de diabète de type 2. L'augmentation de l'UGE sous l'effet de l'inhibition du SGLT2 conduit également à une diurèse osmotique, l'effet diurétique étant lui-même à l'origine d'une diminution de la pression artérielle systolique ; l'augmentation de l'UGE se traduit par une perte de calories et donc une diminution du poids corporel, comme l'ont démontré les études effectuées chez les patients atteints de diabète de type 2.

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

Dans les études de phase 3, l'administration de canagliflozine 300 mg 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 néoglucogenèse 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%.

Efficacité et sécurité clinique

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 hypoglycémiant.

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

Au total, 10 285 patients diabétiques de type 2 ont participé à neuf études contrôlées en double aveugle sur l'efficacité et la sécurité clinique menées pour évaluer les effets 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, 4% d'origine afro-américaine et 8% d'autres. 16% de patients étaient d'origine hispanique. Environ 58% des patients étaient des hommes. Les patients avaient un âge moyen de 59,6 ans (de 21 ans à 96 ans), avec 3 082 patients âgés de 65 ans et plus et 510 patients âgés de plus de 75 ans. 58% des patients présentaient un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m².

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 3). 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_{1c}), le pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA_{1c} $< 7\%$, la modification de la glycémie à jeun par rapport aux valeurs initiales et la glycémie postprandiale à 2 heures. En outre, des diminutions du poids corporel et de la pression artérielle systolique par rapport au placebo ont été observées.

Tableau 3: Résultats d'efficacité des études cliniques contrôlées versus placebo^a

| Bithérapie avec la metformine (26 semaines) | | | |
|--|--|---------------------------------------|---|
| | Canagliflozine + metformine | | Placebo + metformine (N = 183) |
| | 100 mg (N = 368) | 300 mg (N = 367) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| Valeur initiale (moyenne) | 7,94 | 7,95 | 7,96 |
| Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée) | -0,79 | -0,94 | -0,17 |
| Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95%) | -0,62 ^b (-0,76 ; -0,48) | -0,77 ^b (-0,91 ; -0,64) | Sans objet ^c |
| Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7% | 45,5 ^b | 57,8 ^b | 29,8 |
| Poids corporel | | | |
| 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 ^b (-3,1 ; -1,9) | -2,9 ^b (-3,5 ; -2,3) | Sans objet ^c |
| Trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (26 semaines) | | | |
| | Canagliflozine + metformine et sulfamide hypoglycémiant | | Placebo + metformine et sulfamide hypoglycémiant (N = 156) |
| | 100 mg (N = 157) | 300 mg (N = 156) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| 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 ^b (-0,90 ; -0,52) | -0,92 ^b (-1,11 ; -0,73) | Sans objet ^c |
| Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7% | 43,2 ^b | 56,6 ^b | 18,0 |
| Poids corporel | | | |
| 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 ^b (-2,1 ; -0,7) | -2,0 ^b (-2,7 ; -1,3) | Sans objet ^c |

| En association à l'insuline^d (18 semaines) | | | |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| | Canagliflozine + insuline | | Placebo + insuline (N = 565) |
| | 100 mg (N = 566) | 300 mg (N = 587) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| 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 ^b (-0,73 ; -0,56) | -0,73 ^b (-0,82 ; -0,65) | Sans objet ^c |
| Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7% | 19,8 ^b | 24,7 ^b | 7,7 |
| Poids corporel | | | |
| 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 ^b (-2,2 ; -1,5) | -2,4 ^b (-2,8 ; -2,0) | Sans objet ^c |

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

^b p < 0,001 comparativement au placebo.

^c Non applicable.

^d canagliflozine en association à l'insuline (avec ou sans autres médicaments hypoglycémisants).

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_{1c}, le pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7%, un changement de la valeur initiale de la glycémie à jeun et une réduction du poids corporel, comme indiqué dans le tableau 4.

Tableau 4: Résultats d'efficacité d'une étude clinique contrôlée *versus* placebo^a avec la 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_{1c} (%) | | | |
| 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 ^b (-0,637; -0,251) | -0,60 ^b (-0,792; -0,407) | N/A ^c |
| Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7% | 47,8 ^d | 57,1 ^b | 31,5 |
| Poids corporel | | | |
| 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 ^b (-3,1; -1,3) | -2,6 ^b (-3,5; -1,7) | N/A ^c |

- ^a Population en intention de traiter utilisant la dernière observation de l'étude.
^b p<0,001 comparé au placebo.
^c Non applicable.
^d 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 5). Canagliflozine 100 mg une fois par jour en bithérapie avec la metformine a entraîné des diminutions similaires de taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales et à une dose de 300 mg a entraîné des diminutions supérieures (p < 0,05) de l'HbA_{1c}, 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_{1c} 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 5 : Résultats d'efficacité des études cliniques contrôlées versus comparateur actif^a

| 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_{1c} (%) | | | |
| 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 ^b (-0,11 ; 0,09) | -0,12 ^b (-0,22 ; -0,02) | Sans objet ^c |
| Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < | 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 ^b (-5,7 ; -4,7) | -5,7 ^b (-6,2 ; -5,1) | Sans objet ^c |
| Comparaison à la sitagliptine en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (52 semaines) | | | |
| | Canagliflozine 300 mg + metformine et sulfamide hypoglycémiant (N = 377) | Sitagliptine 100 mg + metformine et sulfamide hypoglycémiant (N = 378) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| 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 ^b (-0,50 ; -0,25) | NA ^c | |

| | | |
|---|------------------------------------|-------------------------|
| Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < | 47,6 | 35,3 |
| Poids corporel | | |
| 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 ^d (-3,3 ; -2,2) | Sans objet ^c |

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

^b p < 0,05.

^c Non applicable.

^d p < 0,001.

Populations particulières

Dans deux études menées dans des populations particulières (patients âgés 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 ≥ 55 ans à ≤ 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 hypoglycémisants 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_{1c} 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).

Glycémie à jeun

Dans quatre études contrôlées *versus* placebo, le traitement par canagliflozine en monothérapie ou en association avec un ou deux médicaments hypoglycémisants 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 hypoglycémisants 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.

Sécurité cardiovasculaire

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

Pression artérielle

Dans une analyse de quatre études de 26 semaines contrôlées *versus* placebo (N=2 313), le traitement par canagliflozine 100 mg et 300 mg une fois par jour a entraîné des diminutions moyennes de la pression artérielle systolique de respectivement -3,9 mmHg et -5,3 mmHg, comparativement au placebo (-0,1 mmHg). Un effet plus faible a été observé sur la pression artérielle diastolique, avec des modifications moyennes sous canagliflozine 100 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour de respectivement -2,1 mmHg et -2,5 mmHg, comparativement au placebo (-0,3 mmHg). Aucune modification notable de la fréquence cardiaque n'a été mise en évidence.

Patients ayant un taux initial d'HbA_{1c} > 10% et ≤ 12%

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

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 hypoglycémisants 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 119 litres, ce qui suggère une distribution tissulaire importante. La canagliflozine est fortement liée aux protéines dans le plasma (99%), principalement à l'albumine. La liaison aux protéines est indépendante des concentrations plasmatiques de la canagliflozine. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas modifiée de façon significative chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Biotransformation

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

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

Élimination

Après l'administration d'une dose orale unique de 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

Patients atteints d'insuffisance rénale

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

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

La canagliflozine a été éliminée de façon négligeable par hémodialyse.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, les rapports des moyennes géométriques pour les C_{max} et les ASC_{∞} 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 (> 65 ans)

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

Population pédiatrique

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

Autres populations particulières

Pharmacogénétique

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

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

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^{ème} jour de gestation jusqu'au 20^{ème} 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 1^{er} au 90^{ème} jour postnatal n'a pas montré une sensibilité accrue par rapport aux effets observés chez les rats adultes. Cependant, une dilatation du pyélon a été remarquée avec la dose sans effet observable (NOEL = No Observed Effect Level), à des doses d'exposition 2,4 fois et 0,6 fois l'exposition clinique aux doses de 100 mg et 300 mg respectivement et ne s'est pas pleinement inversée pendant la période de récupération d'environ un mois. Les résultats rénaux persistants chez les rats juvéniles peuvent sans doute être attribués à la capacité réduite du rein en développement du rat à gérer l'augmentation des volumes d'urine liée à la canagliflozine, étant donné que la maturation fonctionnelle du rein du rat se poursuit jusqu'à l'âge de 6 semaines.

La canagliflozine n'a pas augmenté l'incidence des tumeurs chez les souris mâles et femelles lors d'une étude de 2 ans à des doses de 10, 30 et 100 mg/kg. La dose la plus élevée de 100 mg/kg correspondait

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

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

50 mg/1 000 mg:
Macrogol (3350)
Alcool polyvinylique
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 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

180 (3 x 60) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

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

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

EU/1/14/918/004 (20 comprimés)

EU/1/14/918/005 (60 comprimés)

EU/1/14/918/006 (180 comprimés)

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

Date de première autorisation: 23 avril 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

16 décembre 2015.

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

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vokanamet 150 mg/850 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé jaune clair, 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.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vokanamet est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, pour améliorer le contrôle glycémique:

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée.
- chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à la dose maximale de metformine associée à d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations)
- chez les patients déjà traités par l'association canagliflozine et metformine sous forme de comprimés séparés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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 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 hypoglycémifiants), une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

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).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Chez les patients avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) compris entre 60 mL/min/1,73 m² et < 90 mL/min/1,73 m² ou une clairance de la créatinine (ClCr) comprise entre 60 mL/min et < 90 mL/min, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Vokanamet ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (DFGe < 60 mL/min/1,73 m² ou CrCl < 60 mL/min) à cause de la metformine (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Vokanamet n'est pas recommandé 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 cette dose est proche de la suivante auquel cas les patients devront sauter la dose oubliée et reprendre le schéma habituel d'administration.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- Acidocétose diabétique, précoma diabétique;
- Insuffisance rénale modérée ou sévère (patients avec un DFG_e < 60 mL/min/1,73 m² ou une CrCl < 60 mL/min) (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

Généralités

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

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique rare mais grave (mortalité élevée en l'absence d'un traitement rapide) qui peut survenir en cas d'accumulation de metformine. Les cas d'acidose lactique rapportés chez les patients traités par metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques présentant une insuffisance rénale significative. L'incidence de l'acidose lactique peut et doit être aussi réduite par une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels que diabète mal équilibré, cétose, jeûne prolongé, consommation excessive d'alcool, insuffisance hépatique et toute affection associée à une hypoxie.

Diagnostic

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.

Ceci peut être suivi par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, une hypothermie et un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactatémie supérieure à 5 mmol/L et sur une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates. Devant toute suspicion d'acidose métabolique, le traitement doit être arrêté et le patient doit être hospitalisé d'urgence (voir rubrique 4.9). Les médecins doivent avertir les patients du risque et des symptômes de l'acidose lactique.

Fonction rénale

Etant donné que la metformine est éliminée par les reins et que son accumulation peut favoriser l'acidose lactique, le DFG_e ou la clairance de la créatinine doivent être établis avant l'initiation du traitement et régulièrement par la suite:

- au moins une fois par an chez les patients ayant une fonction rénale normale,
- au moins deux à quatre fois par an chez les patients ayant un DFG_e (clairance de la créatinine) à la limite inférieure de la normale et chez les patients âgés.

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 anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Administration de produit de contraste iodé

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés lors des examens radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale, pouvant induire une accumulation de metformine, ce qui peut augmenter le risque d'acidose lactique. Vokanamet doit être arrêté avant ou au moment de l'examen et n'être réintroduit qu'après un délai de 48 heures et seulement après réévaluation et certitude que la fonction rénale est normale (voir rubrique 4.5).

Intervention chirurgicale

Vokanamet contenant de la metformine, le traitement doit être interrompu 48 heures avant une intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale, spinale ou péridurale. Le traitement ne sera repris qu'au moins 48 heures après l'intervention ou reprise de la nutrition orale et seulement après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.

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 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 DFGe ont été observées au cours des 6 premières semaines suivant l'instauration du traitement par la canagliflozine. Chez les patients mentionnés ci-dessus, susceptibles de présenter des diminutions plus importantes du volume intravasculaire, on a parfois observé des diminutions plus importantes du DFGe ($> 30\%$), qui se sont ensuite améliorées et ont peu fréquemment nécessité l'interruption du traitement par la canagliflozine (voir rubrique 4.8).

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

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

Pour les patients recevant 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, ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT2, dont la canagliflozine, au cours des

essais cliniques et après commercialisation. Dans certains cas, la symptomatologie était atypique avec une augmentation seulement modérée de la glycémie, inférieure à 14 mmol/L (250 mg/dL). On ne sait pas si le risque de survenue d'une ACD est plus élevé avec des doses plus fortes de canagliflozine.

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

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

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

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

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

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

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

Hématocrite élevé

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

Patients âgés (> 65 ans)

Les patients âgés peuvent avoir un risque accru de déplétion volémique, sont plus susceptibles d'être traités par des diurétiques et de présenter une insuffisance rénale. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, 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. Dans de rares cas, des phimosis ont été rapportés, ayant parfois nécessité une circoncision. La majorité des infections mycosiques génitales ont été traitées avec des traitements antifongiques topiques, prescrits par un professionnel de santé ou auto-administrés, tout en poursuivant le traitement par Vokanamet.

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.

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 hypoglycémifiants, 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.

Dabigatran

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

Simvastatine

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

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

Associations déconseillées

Alcool

Il existe un risque majoré d'acidose lactique en cas d'intoxication alcoolique aiguë (en particulier en cas de jeûne, malnutrition ou insuffisance hépatique) en raison de la metformine contenue dans Vokanamet (voir rubrique 4.4). La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée.

Administration de 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 donc être arrêté avant ou au moment de l'examen et n'être réintroduit qu'après un délai de 48 heures, et seulement après réévaluation et certitude que la fonction rénale est normale (voir rubrique 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

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).

Des données limitées provenant de l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'indiquent 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 foetal, 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 nouveau-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 qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être informés du risque d'hypoglycémie lorsque 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 10 285 patients atteints de diabète de type 2, dont 5 151 patients traités par la canagliflozine en association avec la metformine. 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 1) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Tableau des effets indésirables

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

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

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

-
- * Liées à une déplétion volémique ; voir rubrique 4.4.
- ** Voir rubrique 4.4.
- a 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 [≥ 55 ans à ≤ 80 ans], les patients ayant un risque CV plus élevé) ont généralement corroboré les effets indésirables présentés dans ce tableau.
- b Soif inclut les termes soif, sécheresse buccale et polydipsie.
- c Éruption cutanée inclut les termes éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustulaire et éruption vésiculaire.
- d Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine.
- e L'effet indésirable fracture osseuse a été rapportée respectivement dans 0.7% et 0.6% pour 100 mg et 300 mg de canagliflozine, par rapport à 0.3% pour le placebo. Voir la rubrique fracture osseuse ci-dessous pour des informations complémentaires.
- f Polyurie ou pollakiurie incluent les termes polyurie, pollakiurie, mictions impérieuses, nycturie et augmentation du volume urinaire.
- g Candidose vulvovaginale inclut les termes candidose vulvovaginale, infection mycosique vulvovaginale, vulvovaginite, infection vaginale, vulvite et infection génitale fongique.
- h Balanite ou balanoposthite incluent les termes balanite, balanoposthite, balanite à Candida et infection génitale fongique.
- i 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.
- j 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.
- k 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.
- l 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.
- m 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.
- n Le pourcentage moyen de variation de la phosphatémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 3,6% et 5,1% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 1,5% pour le placebo.

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables liés à la déplétion volémique

Dans les analyses poolées des quatre études contrôlées *versus* placebo de 26 semaines, l'incidence de tous les effets indésirables liés à la déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension, déshydratation et syncope) a été de 1,2% pour canagliflozine 100 mg 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'étude cardiovasculaire dédiée, dans laquelle les patients étaient généralement plus âgés, avec un taux plus élevé de complications diabétiques, les incidences des effets indésirables liés à la déplétion volémique ont été de 2,8% avec canagliflozine 100 mg une fois par jour, 4,6% avec canagliflozine 300 mg une fois par jour et 1,9% avec placebo.

Pour évaluer les facteurs de risque relatifs à ces effets indésirables, une analyse poolée à plus grande échelle (N = 9 439) a été menée chez des patients provenant de huit études de phase 3 contrôlées incluant les deux doses de canagliflozine. Dans cette analyse poolée, les patients traités par diurétiques de l'anse, les patients avec un DFGe initial compris entre ≥ 30 mL/min/1,73 m² et < 60 mL/min/1,73 m² et les patients âgés de 75 ans et plus avaient généralement des incidences supérieures de ces effets indésirables. Pour les patients sous diurétiques de l'anse, les incidences ont été de 3,2% avec canagliflozine 100 mg une fois par jour et 8,8% avec canagliflozine 300 mg une fois par jour, contre 4,7% dans le groupe contrôle. Pour les patients avec un DFGe initial compris entre ≥ 30 mL/min/1,73 m² et < 60 mL/min/1,73 m², ou une CrCl comprise entre 30 mL/min et < 60 mL/min, les incidences ont été de 4,8% avec canagliflozine 100 mg une fois par jour et 8,1% avec canagliflozine 300 mg une fois par jour, contre 2,6% dans le groupe témoin. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, les incidences ont été de 4,9% avec canagliflozine 100 mg une fois par jour et

8,7% avec canagliflozine 300 mg une fois par jour, contre 2,6% dans le groupe contrôle (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

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

La fréquence des hypoglycémies a été faible (environ 4%) dans les différents groupes de traitement, y compris le groupe sous placebo, lorsque la canagliflozine a été utilisée en monothérapie ou en association à la metformine. Lorsque la canagliflozine a été ajoutée à une insulinothérapie, 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 (voir rubrique 4.4).

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

Infections des voies urinaires

La survenue d'infections des voies urinaires a été plus fréquente sous canagliflozine 100 mg et 300 mg 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. Les sujets ont répondu à des traitements standards tout en continuant le traitement par canagliflozine.

Fracture osseuse

Dans une étude cardiovasculaire de 4 327 patients atteints ou présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire, les taux d'incidence de fracture osseuse étaient respectivement de 1,6, 1,6 et 1,1 pour 100 patients-années d'exposition à 100 mg de canagliflozine, 300 mg de canagliflozine et au placebo, avec un déséquilibre de ce taux survenant initialement dans les 26 premières semaines de traitement. Dans les autres études avec la canagliflozine dans le diabète de type 2, qui ont inclu une population diabétique générale d'environ 5 800 patients, aucune différence dans le risque de fracture n'a été observée par rapport au groupe contrôle. Après 104 semaines de traitement, la canagliflozine n'a pas affecté la densité minérale osseuse.

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

Dans une analyse poolée de huit 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 incidences respectivement de 4,9%, 8,7% et 2,6% pour canagliflozine 100 mg une fois par jour, canagliflozine 300 mg une fois par jour et le groupe contrôle. Des diminutions du DFGe (-3,6% et -5,2%) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparativement au groupe contrôle (-3,0%) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Metformine

Le tableau 2 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 2 : 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> | Effets indésirables |
|---|---|
| Fréquence | |
| <i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i> | |
| très rare | Acidose lactique, carence vitamine B ₁₂ ^a |
| <i>Affections du système nerveux</i> | |
| Fréquent | Trouble du goût |
| <i>Affections gastro-intestinales</i> | |
| très fréquent | Symptômes gastro-intestinaux ^b |
| <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> | |
| très rare | Erythème, prurit, urticaire |
| <i>Affections hépatobiliaires</i> | |
| très rare | Troubles de la fonction hépatique, hépatite |

^a Le traitement au long cours par la metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B₁₂ qui peut, dans de très rares cas, entraîner un déficit en vitamine B₁₂ cliniquement significatif (anémie mégaloblastique par exemple).

^b 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 oraux, 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_G). Elle augmente ainsi l'excrétion urinaire du glucose (UGE), ce qui diminue les concentrations plasmatiques du glucose par ce mécanisme indépendant de l'insuline chez les patients atteints de diabète de type 2. L'augmentation de l'UGE sous l'effet de l'inhibition du SGLT2 conduit également à une diurèse osmotique, l'effet diurétique étant lui-même à l'origine d'une diminution de la pression artérielle systolique ; l'augmentation de l'UGE se traduit par une perte de calories et donc une diminution du poids corporel, comme l'ont démontré les études effectuées chez les patients atteints de diabète de type 2.

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

Dans les études de phase 3, l'administration de canagliflozine 300 mg 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 néoglucogenèse 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%.

Efficacité et sécurité clinique

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 hypoglycémiant.

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

Au total, 10 285 patients diabétiques de type 2 ont participé à neuf études contrôlées en double aveugle sur l'efficacité et la sécurité clinique menées pour évaluer les effets 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, 4% d'origine afro-américaine et 8% d'autres. 16% de patients étaient d'origine hispanique. Environ 58% des patients étaient des hommes. Les patients avaient un âge moyen de 59,6 ans (de 21 ans à 96 ans), avec 3 082 patients âgés de 65 ans et plus et 510 patients âgés de plus de 75 ans. 58% des patients présentaient un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m².

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 3). 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_{1c}), le pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA_{1c} $< 7\%$, la modification de la glycémie à jeun par rapport aux valeurs initiales et la glycémie postprandiale à 2 heures. En outre, des diminutions du poids corporel et de la pression artérielle systolique par rapport au placebo ont été observées.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité des études cliniques contrôlées versus placebo^a

| Bithérapie avec la metformine (26 semaines) | | | |
|--|--|---------------------------------------|---|
| | Canagliflozine + metformine | | Placebo + metformine (N = 183) |
| | 100 mg (N = 368) | 300 mg (N = 367) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| Valeur initiale (moyenne) | 7,94 | 7,95 | 7,96 |
| Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée) | -0,79 | -0,94 | -0,17 |
| Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95%) | -0,62 ^b (-0,76 ; -0,48) | -0,77 ^b (-0,91 ; -0,64) | Sans objet ^c |
| Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7% | 45,5 ^b | 57,8 ^b | 29,8 |
| Poids corporel | | | |
| 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 ^b (-3,1 ; -1,9) | -2,9 ^b (-3,5 ; -2,3) | Sans objet ^c |
| Trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (26 semaines) | | | |
| | Canagliflozine + metformine et sulfamide hypoglycémiant | | Placebo + metformine et sulfamide hypoglycémiant (N = 156) |
| | 100 mg (N = 157) | 300 mg (N = 156) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| 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 ^b (-0,90 ; -0,52) | -0,92 ^b (-1,11 ; -0,73) | Sans objet ^c |
| Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7% | 43,2 ^b | 56,6 ^b | 18,0 |
| Poids corporel | | | |
| 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 ^b (-2,1 ; -0,7) | -2,0 ^b (-2,7 ; -1,3) | Sans objet ^c |

| En association à l'insuline^d (18 semaines) | | | |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| | Canagliflozine + insuline | | Placebo + insuline (N = 565) |
| | 100 mg (N = 566) | 300 mg (N = 587) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| 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 ^b (-0,73 ; -0,56) | -0,73 ^b (-0,82 ; -0,65) | Sans objet ^c |
| Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7% | 19,8 ^b | 24,7 ^b | 7,7 |
| Poids corporel | | | |
| 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 ^b (-2,2 ; -1,5) | -2,4 ^b (-2,8 ; -2,0) | Sans objet ^c |

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

^b p < 0,001 comparativement au placebo.

^c Non applicable.

^d canagliflozine en association à l'insuline (avec ou sans autres médicaments hypoglycémisants).

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_{1c}, le pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7%, un changement de la valeur initiale de la glycémie à jeun et une réduction du poids corporel, comme indiqué dans le tableau 4.

Tableau 4: Résultats d'efficacité d'une étude clinique contrôlée *versus* placebo^a avec la 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_{1c} (%) | | | |
| 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 ^b (-0,637; -0,251) | -0,60 ^b (-0,792; -0,407) | N/A ^c |
| Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7% | 47,8 ^d | 57,1 ^b | 31,5 |
| Poids corporel | | | |
| 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 ^b (-3,1; -1,3) | -2,6 ^b (-3,5; -1,7) | N/A ^c |

- ^a Population en intention de traiter utilisant la dernière observation de l'étude.
^b p<0,001 comparé au placebo.
^c Non applicable.
^d 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 5). Canagliflozine 100 mg une fois par jour en bithérapie avec la metformine a entraîné des diminutions similaires de taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales et à une dose de 300 mg a entraîné des diminutions supérieures (p < 0,05) de l'HbA_{1c}, 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_{1c} 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 5 : Résultats d'efficacité des études cliniques contrôlées versus comparateur actif^a

| 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_{1c} (%) | | | |
| 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 ^b (-0,11 ; 0,09) | -0,12 ^b (-0,22 ; -0,02) | Sans objet ^c |
| Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < | 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 ^b (-5,7 ; -4,7) | -5,7 ^b (-6,2 ; -5,1) | Sans objet ^c |
| Comparaison à la sitagliptine en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (52 semaines) | | | |
| | Canagliflozine 300 mg + metformine et sulfamide hypoglycémiant (N = 377) | Sitagliptine 100 mg + metformine et sulfamide hypoglycémiant (N = 378) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| 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 ^b (-0,50 ; -0,25) | NA ^c | |

| | | |
|---|------------------------------------|-------------------------|
| Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < | 47,6 | 35,3 |
| Poids corporel | | |
| 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 ^d (-3,3 ; -2,2) | Sans objet ^c |

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

^b $p < 0,05$.

^c Non applicable.

^d $p < 0,001$.

Populations particulières

Dans deux études menées dans des populations particulières (patients âgés 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 ≥ 55 ans à ≤ 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_{1c} 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).

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.

Sécurité cardiovasculaire

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

Pression artérielle

Dans une analyse de quatre études de 26 semaines contrôlées *versus* placebo (N=2 313), le traitement par canagliflozine 100 mg et 300 mg une fois par jour a entraîné des diminutions moyennes de la pression artérielle systolique de respectivement -3,9 mmHg et -5,3 mmHg, comparativement au placebo (-0,1 mmHg). Un effet plus faible a été observé sur la pression artérielle diastolique, avec des modifications moyennes sous canagliflozine 100 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour de respectivement -2,1 mmHg et -2,5 mmHg, comparativement au placebo (-0,3 mmHg). Aucune modification notable de la fréquence cardiaque n'a été mise en évidence.

Patients ayant un taux initial d'HbA_{1c} > 10% et ≤ 12%

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

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 hypoglycémisants 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 119 litres, ce qui suggère une distribution tissulaire importante. La canagliflozine est fortement liée aux protéines dans le plasma (99%), principalement à l'albumine. La liaison aux protéines est indépendante des concentrations plasmatiques de la canagliflozine. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas modifiée de façon significative chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Biotransformation

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

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

Élimination

Après l'administration d'une dose orale unique de canagliflozine marquée au carbone 14 (^{14}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

Patients atteints d'insuffisance rénale

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

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

La canagliflozine a été éliminée de façon négligeable par hémodialyse.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, les rapports des moyennes géométriques pour les C_{max} et les ASC_{∞} 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 (> 65 ans)

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

Population pédiatrique

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

Autres populations particulières

Pharmacogénétique

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

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

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^{ème} jour de gestation jusqu'au 20^{ème} 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 1^{er} au 90^{ème} jour postnatal n'a pas montré une sensibilité accrue par rapport aux effets observés chez les rats adultes. Cependant, une dilatation du pyélon a été remarquée avec la dose sans effet observable (NOEL = No Observed Effect Level), à des doses d'exposition 2,4 fois et 0,6 fois l'exposition clinique aux doses de 100 mg et 300 mg respectivement et ne s'est pas pleinement inversée pendant la période de récupération d'environ un mois. Les résultats rénaux persistants chez les rats juvéniles peuvent sans doute être attribués à la capacité réduite du rein en développement du rat à gérer l'augmentation des volumes d'urine liée à la canagliflozine, étant donné que la maturation fonctionnelle du rein du rat se poursuit jusqu'à l'âge de 6 semaines.

La canagliflozine n'a pas augmenté l'incidence des tumeurs chez les souris mâles et femelles lors d'une étude de 2 ans à des doses de 10, 30 et 100 mg/kg. La dose la plus élevée de 100 mg/kg correspondait

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

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

150 mg/850 mg:
Macrogol (3350)
Alcool polyvinylique
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 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

180 (3 x 60) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

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

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

EU/1/14/918/007 (20 comprimés)

EU/1/14/918/008 (60 comprimés)

EU/1/14/918/009 (180 comprimés)

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

Date de première autorisation: 23 avril 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

16 décembre 2015.

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

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vokanamet 150 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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.

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

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vokanamet est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, pour améliorer le contrôle glycémique:

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée.
- chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à la dose maximale de metformine associée à d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations)
- chez les patients déjà traités par l'association canagliflozine et metformine sous forme de comprimés séparés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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 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 hypoglycémifiants), une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

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).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Chez les patients avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) compris entre 60 mL/min/1,73 m² et < 90 mL/min/1,73 m² ou une clairance de la créatinine (ClCr) comprise entre 60 mL/min et < 90 mL/min, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Vokanamet ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (DFGe < 60 mL/min/1,73 m² ou CrCl < 60 mL/min) à cause de la metformine (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Vokanamet n'est pas recommandé 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 cette dose est proche de la suivante auquel cas les patients devront sauter la dose oubliée et reprendre le schéma habituel d'administration.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- Acidocétose diabétique, précoma diabétique;
- Insuffisance rénale modérée ou sévère (patients avec un DFG_e < 60 mL/min/1,73 m² ou une CrCl < 60 mL/min) (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

Généralités

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

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique rare mais grave (mortalité élevée en l'absence d'un traitement rapide) qui peut survenir en cas d'accumulation de metformine. Les cas d'acidose lactique rapportés chez les patients traités par metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques présentant une insuffisance rénale significative. L'incidence de l'acidose lactique peut et doit être aussi réduite par une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels que diabète mal équilibré, cétose, jeûne prolongé, consommation excessive d'alcool, insuffisance hépatique et toute affection associée à une hypoxie.

Diagnostic

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.

Ceci peut être suivi par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, une hypothermie et un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactatémie supérieure à 5 mmol/L et sur une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates. Devant toute suspicion d'acidose métabolique, le traitement doit être arrêté et le patient doit être hospitalisé d'urgence (voir rubrique 4.9). Les médecins doivent avertir les patients du risque et des symptômes de l'acidose lactique.

Fonction rénale

Etant donné que la metformine est éliminée par les reins et que son accumulation peut favoriser l'acidose lactique, le DFG_e ou la clairance de la créatinine doivent être établis avant l'initiation du traitement et régulièrement par la suite:

- au moins une fois par an chez les patients ayant une fonction rénale normale,
- au moins deux à quatre fois par an chez les patients ayant un DFG_e (clairance de la créatinine) à la limite inférieure de la normale et chez les patients âgés.

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 anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Administration de produit de contraste iodé

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés lors des examens radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale, pouvant induire une accumulation de metformine, ce qui peut augmenter le risque d'acidose lactique. Vokanamet doit être arrêté avant ou au moment de l'examen et n'être réintroduit qu'après un délai de 48 heures et seulement après réévaluation et certitude que la fonction rénale est normale (voir rubrique 4.5).

Intervention chirurgicale

Vokanamet contenant de la metformine, le traitement doit être interrompu 48 heures avant une intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale, spinale ou péridurale. Le traitement ne sera repris qu'au moins 48 heures après l'intervention ou reprise de la nutrition orale et seulement après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.

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 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 DFGe ont été observées au cours des 6 premières semaines suivant l'instauration du traitement par la canagliflozine. Chez les patients mentionnés ci-dessus, susceptibles de présenter des diminutions plus importantes du volume intravasculaire, on a parfois observé des diminutions plus importantes du DFGe ($> 30\%$), qui se sont ensuite améliorées et ont peu fréquemment nécessité l'interruption du traitement par la canagliflozine (voir rubrique 4.8).

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

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

Pour les patients recevant 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, ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT2, dont la canagliflozine, au cours des

essais cliniques et après commercialisation. Dans certains cas, la symptomatologie était atypique avec une augmentation seulement modérée de la glycémie, inférieure à 14 mmol/L (250 mg/dL). On ne sait pas si le risque de survenue d'une ACD est plus élevé avec des doses plus fortes de canagliflozine.

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

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

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

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

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

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

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

Hématocrite élevé

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

Patients âgés (> 65 ans)

Les patients âgés peuvent avoir un risque accru de déplétion volémique, sont plus susceptibles d'être traités par des diurétiques et de présenter une insuffisance rénale. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, 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. Dans de rares cas, des phimosis ont été rapportés, ayant parfois nécessité une circoncision. La majorité des infections mycosiques génitales ont été traitées avec des traitements antifongiques topiques, prescrits par un professionnel de santé ou auto-administrés, tout en poursuivant le traitement par Vokanamet.

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.

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 hypoglycémifiants, 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.

Dabigatran

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

Simvastatine

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

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

Associations déconseillées

Alcool

Il existe un risque majoré d'acidose lactique en cas d'intoxication alcoolique aiguë (en particulier en cas de jeûne, malnutrition ou insuffisance hépatique) en raison de la metformine contenue dans Vokanamet (voir rubrique 4.4). La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée.

Administration de 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 donc être arrêté avant ou au moment de l'examen et n'être réintroduit qu'après un délai de 48 heures, et seulement après réévaluation et certitude que la fonction rénale est normale (voir rubrique 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

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).

Des données limitées provenant de l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'indiquent 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 foetal, 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 nouveau-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 qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être informés du risque d'hypoglycémie lorsque 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 10 285 patients atteints de diabète de type 2, dont 5 151 patients traités par la canagliflozine en association avec la metformine. 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 1) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Tableau des effets indésirables

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

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

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

-
- * Liées à une déplétion volémique ; voir rubrique 4.4.
- ** Voir rubrique 4.4.
- a 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 [≥ 55 ans à ≤ 80 ans], les patients ayant un risque CV plus élevé) ont généralement corroboré les effets indésirables présentés dans ce tableau.
- b Soif inclut les termes soif, sécheresse buccale et polydipsie.
- c Éruption cutanée inclut les termes éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustulaire et éruption vésiculaire.
- d Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine.
- e L'effet indésirable fracture osseuse a été rapportée respectivement dans 0.7% et 0.6% pour 100 mg et 300 mg de canagliflozine, par rapport à 0.3% pour le placebo. Voir la rubrique fracture osseuse ci-dessous pour des informations complémentaires.
- f Polyurie ou pollakiurie incluent les termes polyurie, pollakiurie, mictions impérieuses, nycturie et augmentation du volume urinaire.
- g Candidose vulvovaginale inclut les termes candidose vulvovaginale, infection mycosique vulvovaginale, vulvovaginite, infection vaginale, vulvite et infection génitale fongique.
- h Balanite ou balanoposthite incluent les termes balanite, balanoposthite, balanite à Candida et infection génitale fongique.
- i 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.
- j 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.
- k 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.
- l 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.
- m 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.
- n Le pourcentage moyen de variation de la phosphatémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 3,6% et 5,1% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 1,5% pour le placebo.

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables liés à la déplétion volémique

Dans les analyses poolées des quatre études contrôlées *versus* placebo de 26 semaines, l'incidence de tous les effets indésirables liés à la déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension, déshydratation et syncope) a été de 1,2% pour canagliflozine 100 mg 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'étude cardiovasculaire dédiée, dans laquelle les patients étaient généralement plus âgés, avec un taux plus élevé de complications diabétiques, les incidences des effets indésirables liés à la déplétion volémique ont été de 2,8% avec canagliflozine 100 mg une fois par jour, 4,6% avec canagliflozine 300 mg une fois par jour et 1,9% avec placebo.

Pour évaluer les facteurs de risque relatifs à ces effets indésirables, une analyse poolée à plus grande échelle (N = 9 439) a été menée chez des patients provenant de huit études de phase 3 contrôlées incluant les deux doses de canagliflozine. Dans cette analyse poolée, les patients traités par diurétiques de l'anse, les patients avec un DFGe initial compris entre ≥ 30 mL/min/1,73 m² et < 60 mL/min/1,73 m² et les patients âgés de 75 ans et plus avaient généralement des incidences supérieures de ces effets indésirables. Pour les patients sous diurétiques de l'anse, les incidences ont été de 3,2% avec canagliflozine 100 mg une fois par jour et 8,8% avec canagliflozine 300 mg une fois par jour, contre 4,7% dans le groupe contrôle. Pour les patients avec un DFGe initial compris entre ≥ 30 mL/min/1,73 m² et < 60 mL/min/1,73 m², ou une CrCl comprise entre 30 mL/min et < 60 mL/min, les incidences ont été de 4,8% avec canagliflozine 100 mg une fois par jour et 8,1% avec canagliflozine 300 mg une fois par jour, contre 2,6% dans le groupe témoin. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, les incidences ont été de 4,9% avec canagliflozine 100 mg une fois par jour et

8,7% avec canagliflozine 300 mg une fois par jour, contre 2,6% dans le groupe contrôle (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

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

La fréquence des hypoglycémies a été faible (environ 4%) dans les différents groupes de traitement, y compris le groupe sous placebo, lorsque la canagliflozine a été utilisée en monothérapie ou en association à la metformine. Lorsque la canagliflozine a été ajoutée à une insulinothérapie, 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 (voir rubrique 4.4).

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

Infections des voies urinaires

La survenue d'infections des voies urinaires a été plus fréquente sous canagliflozine 100 mg et 300 mg 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. Les sujets ont répondu à des traitements standards tout en continuant le traitement par canagliflozine.

Fracture osseuse

Dans une étude cardiovasculaire de 4 327 patients atteints ou présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire, les taux d'incidence de fracture osseuse étaient respectivement de 1,6, 1,6 et 1,1 pour 100 patients-années d'exposition à 100 mg de canagliflozine, 300 mg de canagliflozine et au placebo, avec un déséquilibre de ce taux survenant initialement dans les 26 premières semaines de traitement. Dans les autres études avec la canagliflozine dans le diabète de type 2, qui ont inclu une population diabétique générale d'environ 5 800 patients, aucune différence dans le risque de fracture n'a été observée par rapport au groupe contrôle. Après 104 semaines de traitement, la canagliflozine n'a pas affecté la densité minérale osseuse.

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

Dans une analyse poolée de huit 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 incidences respectivement de 4,9%, 8,7% et 2,6% pour canagliflozine 100 mg une fois par jour, canagliflozine 300 mg une fois par jour et le groupe contrôle. Des diminutions du DFGe (-3,6% et -5,2%) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparativement au groupe contrôle (-3,0%) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Metformine

Le tableau 2 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 2 : 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> | Effets indésirables |
|---|---|
| Fréquence | |
| <i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i> | |
| très rare | Acidose lactique, carence vitamine B ₁₂ ^a |
| <i>Affections du système nerveux</i> | |
| Fréquent | Trouble du goût |
| <i>Affections gastro-intestinales</i> | |
| très fréquent | Symptômes gastro-intestinaux ^b |
| <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> | |
| très rare | Erythème, prurit, urticaire |
| <i>Affections hépatobiliaires</i> | |
| très rare | Troubles de la fonction hépatique, hépatite |

^a Le traitement au long cours par la metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B₁₂ qui peut, dans de très rares cas, entraîner un déficit en vitamine B₁₂ cliniquement significatif (anémie mégaloblastique par exemple).

^b 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 hypoglycémiantes oraux, Code ATC: A10BD16

Mécanisme d'action

Vokanamet associe deux médicaments hypoglycémiantes 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_G). Elle augmente ainsi l'excrétion urinaire du glucose (UGE), ce qui diminue les concentrations plasmatiques du glucose par ce mécanisme indépendant de l'insuline chez les patients atteints de diabète de type 2. L'augmentation de l'UGE sous l'effet de l'inhibition du SGLT2 conduit également à une diurèse osmotique, l'effet diurétique étant lui-même à l'origine d'une diminution de la pression artérielle systolique ; l'augmentation de l'UGE se traduit par une perte de calories et donc une diminution du poids corporel, comme l'ont démontré les études effectuées chez les patients atteints de diabète de type 2.

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

Dans les études de phase 3, l'administration de canagliflozine 300 mg 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 néoglucogenèse 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%.

Efficacité et sécurité clinique

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 hypoglycémiant.

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

Au total, 10 285 patients diabétiques de type 2 ont participé à neuf études contrôlées en double aveugle sur l'efficacité et la sécurité clinique menées pour évaluer les effets 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, 4% d'origine afro-américaine et 8% d'autres. 16% de patients étaient d'origine hispanique. Environ 58% des patients étaient des hommes. Les patients avaient un âge moyen de 59,6 ans (de 21 ans à 96 ans), avec 3 082 patients âgés de 65 ans et plus et 510 patients âgés de plus de 75 ans. 58% des patients présentaient un indice de masse corporelle (IMC) \geq 30 kg/m².

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 3). 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_{1c}), le pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA_{1c} $< 7\%$, la modification de la glycémie à jeun par rapport aux valeurs initiales et la glycémie postprandiale à 2 heures. En outre, des diminutions du poids corporel et de la pression artérielle systolique par rapport au placebo ont été observées.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité des études cliniques contrôlées versus placebo^a

| Bithérapie avec la metformine (26 semaines) | | | |
|--|--|---------------------------------------|---|
| | Canagliflozine + metformine | | Placebo + metformine (N = 183) |
| | 100 mg (N = 368) | 300 mg (N = 367) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| Valeur initiale (moyenne) | 7,94 | 7,95 | 7,96 |
| Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée) | -0,79 | -0,94 | -0,17 |
| Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95%) | -0,62 ^b (-0,76 ; -0,48) | -0,77 ^b (-0,91 ; -0,64) | Sans objet ^c |
| Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7% | 45,5 ^b | 57,8 ^b | 29,8 |
| Poids corporel | | | |
| 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 ^b (-3,1 ; -1,9) | -2,9 ^b (-3,5 ; -2,3) | Sans objet ^c |
| Trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (26 semaines) | | | |
| | Canagliflozine + metformine et sulfamide hypoglycémiant | | Placebo + metformine et sulfamide hypoglycémiant (N = 156) |
| | 100 mg (N = 157) | 300 mg (N = 156) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| 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 ^b (-0,90 ; -0,52) | -0,92 ^b (-1,11 ; -0,73) | Sans objet ^c |
| Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7% | 43,2 ^b | 56,6 ^b | 18,0 |
| Poids corporel | | | |
| 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 ^b (-2,1 ; -0,7) | -2,0 ^b (-2,7 ; -1,3) | Sans objet ^c |

| En association à l'insuline^d (18 semaines) | | | |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| | Canagliflozine + insuline | | Placebo + insuline (N = 565) |
| | 100 mg (N = 566) | 300 mg (N = 587) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| 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 ^b (-0,73 ; -0,56) | -0,73 ^b (-0,82 ; -0,65) | Sans objet ^c |
| Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7% | 19,8 ^b | 24,7 ^b | 7,7 |
| Poids corporel | | | |
| 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 ^b (-2,2 ; -1,5) | -2,4 ^b (-2,8 ; -2,0) | Sans objet ^c |

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

^b p < 0,001 comparativement au placebo.

^c Non applicable.

^d canagliflozine en association à l'insuline (avec ou sans autres médicaments hypoglycémisants).

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_{1c}, le pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7%, un changement de la valeur initiale de la glycémie à jeun et une réduction du poids corporel, comme indiqué dans le tableau 4.

Tableau 4: Résultats d'efficacité d'une étude clinique contrôlée *versus* placebo^a avec la 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_{1c} (%) | | | |
| 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 ^b (-0,637; -0,251) | -0,60 ^b (-0,792; -0,407) | N/A ^c |
| Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7% | 47,8 ^d | 57,1 ^b | 31,5 |
| Poids corporel | | | |
| 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 ^b (-3,1; -1,3) | -2,6 ^b (-3,5; -1,7) | N/A ^c |

- ^a Population en intention de traiter utilisant la dernière observation de l'étude.
^b p<0,001 comparé au placebo.
^c Non applicable.
^d 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 5). Canagliflozine 100 mg une fois par jour en bithérapie avec la metformine a entraîné des diminutions similaires de taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales et à une dose de 300 mg a entraîné des diminutions supérieures (p < 0,05) de l'HbA_{1c}, 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_{1c} 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 5 : Résultats d'efficacité des études cliniques contrôlées versus comparateur actif^a

| 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_{1c} (%) | | | |
| 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 ^b (-0,11 ; 0,09) | -0,12 ^b (-0,22 ; -0,02) | Sans objet ^c |
| Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < | 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 ^b (-5,7 ; -4,7) | -5,7 ^b (-6,2 ; -5,1) | Sans objet ^c |
| Comparaison à la sitagliptine en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (52 semaines) | | | |
| | Canagliflozine 300 mg + metformine et sulfamide hypoglycémiant (N = 377) | Sitagliptine 100 mg + metformine et sulfamide hypoglycémiant (N = 378) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| 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 ^b (-0,50 ; -0,25) | NA ^c | |

| | | |
|---|------------------------------------|-------------------------|
| Patients (%) atteignant un taux d'HbA_{1c} < | 47,6 | 35,3 |
| Poids corporel | | |
| 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 ^d (-3,3 ; -2,2) | Sans objet ^c |

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

^b p < 0,05.

^c Non applicable.

^d p < 0,001.

Populations particulières

Dans deux études menées dans des populations particulières (patients âgés 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 ≥ 55 ans à ≤ 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 hypoglycémisants 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_{1c} 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).

Glycémie à jeun

Dans quatre études contrôlées *versus* placebo, le traitement par canagliflozine en monothérapie ou en association avec un ou deux médicaments hypoglycémisants 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 hypoglycémisants 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.

Sécurité cardiovasculaire

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

Pression artérielle

Dans une analyse de quatre études de 26 semaines contrôlées *versus* placebo (N=2 313), le traitement par canagliflozine 100 mg et 300 mg une fois par jour a entraîné des diminutions moyennes de la pression artérielle systolique de respectivement -3,9 mmHg et -5,3 mmHg, comparativement au placebo (-0,1 mmHg). Un effet plus faible a été observé sur la pression artérielle diastolique, avec des modifications moyennes sous canagliflozine 100 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour de respectivement -2,1 mmHg et -2,5 mmHg, comparativement au placebo (-0,3 mmHg). Aucune modification notable de la fréquence cardiaque n'a été mise en évidence.

Patients ayant un taux initial d'HbA_{1c} > 10% et ≤ 12%

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

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 hypoglycémiantes 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 hypoglycémiantes 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 119 litres, ce qui suggère une distribution tissulaire importante. La canagliflozine est fortement liée aux protéines dans le plasma (99%), principalement à l'albumine. La liaison aux protéines est indépendante des concentrations plasmatiques de la canagliflozine. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas modifiée de façon significative chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Biotransformation

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

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

Élimination

Après l'administration d'une dose orale unique de canagliflozine marquée au carbone 14 (^{14}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

Patients atteints d'insuffisance rénale

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

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

La canagliflozine a été éliminée de façon négligeable par hémodialyse.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, les rapports des moyennes géométriques pour les C_{max} et les ASC_{∞} 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 (> 65 ans)

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

Population pédiatrique

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

Autres populations particulières

Pharmacogénétique

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

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

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.

Élimination

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^{ème} jour de gestation jusqu'au 20^{ème} 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 1^{er} au 90^{ème} jour postnatal n'a pas montré une sensibilité accrue par rapport aux effets observés chez les rats adultes. Cependant, une dilatation du pyélon a été remarquée avec la dose sans effet observable (NOEL = No Observed Effect Level), à des doses d'exposition 2,4 fois et 0,6 fois l'exposition clinique aux doses de 100 mg et 300 mg respectivement et ne s'est pas pleinement inversée pendant la période de récupération d'environ un mois. Les résultats rénaux persistants chez les rats juvéniles peuvent sans doute être attribués à la capacité réduite du rein en développement du rat à gérer l'augmentation des volumes d'urine liée à la canagliflozine, étant donné que la maturation fonctionnelle du rein du rat se poursuit jusqu'à l'âge de 6 semaines.

La canagliflozine n'a pas augmenté l'incidence des tumeurs chez les souris mâles et femelles lors d'une étude de 2 ans à des doses de 10, 30 et 100 mg/kg. La dose la plus élevée de 100 mg/kg correspondait

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

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

150 mg/1 000 mg:
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

2 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

180 (3 x 60) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

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

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

EU/1/14/918/010 (20 comprimés)

EU/1/14/918/011 (60 comprimés)

EU/1/14/918/012 (180 comprimés)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 23 avril 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

16 décembre 2015.

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

ANNEXE II

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

A. FABRICANT 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 (PSUR)**

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

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

Lorsque la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ETUI

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 PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé pelliculé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 50 mg de canagliflozine, et 850 mg de chlorhydrate de metformine.
Chaque comprimé pelliculé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 50 mg de canagliflozine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.
Chaque comprimé pelliculé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 150 mg de canagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.
Chaque comprimé pelliculé 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

20 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés. Les éléments du conditionnement multiple ne peuvent être vendus 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 PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 comprimés)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 comprimés)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 comprimés)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 comprimés)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 comprimés)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 comprimés)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 comprimés)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 comprimés)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 comprimés)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 comprimés)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 comprimés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

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

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTE 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 PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé pelliculé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 50 mg de canagliflozine, et 850 mg de chlorhydrate de metformine.
Chaque comprimé pelliculé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 50 mg de canagliflozine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.
Chaque comprimé pelliculé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 150 mg de canagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.
Chaque comprimé pelliculé 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

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 PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 comprimés)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 comprimés)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 comprimés)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 comprimés)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 comprimés)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 comprimés)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 comprimés)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 comprimés)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 comprimés)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 comprimés)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 comprimés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ETIQUETAGE (conditionnement multiple)

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 PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé pelliculé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 50 mg de canagliflozine, et 850 mg de chlorhydrate de metformine.
Chaque comprimé pelliculé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 50 mg de canagliflozine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.
Chaque comprimé pelliculé contient de l'hémihydrate de canagliflozine équivalent à 150 mg de canagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.
Chaque comprimé pelliculé 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

Conditionnement multiple : 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 PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 comprimés)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 comprimés)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 comprimés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

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. 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

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

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

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

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Vokanamet et dans quel 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 quel 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 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 rénaux ou hépatiques
- 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 une acidocétose diabétique (une complication du diabète se manifestant par une glycémie élevée, une perte de poids rapide, se sentir malade [nausées] ou être malade [vomissements])
- 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

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

- au sujet des moyens de prévention de la déshydratation.
- si vous avez un diabète de type 1 (votre organisme ne produit pas d'insuline). 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, prenez immédiatement contact avec un médecin ou l'hôpital le plus proche. Ces symptômes peuvent être le signe d'une « acidocétose diabétique » - un problème que vous pouvez rencontrer avec votre diabète en raison d'une élévation des taux de « corps cétoniques » dans vos urines ou votre sang, visible par des tests. Le risque de développer une acidocétose diabétique peut être augmenté en cas de jeûne prolongé, de consommation excessive d'alcool, de déshydratation, de diminution soudaine de dose d'insuline, ou de besoin accru en insuline en raison d'une intervention chirurgicale majeure ou d'une maladie grave.
- si vous 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 ».

Fonction rénale

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

Faites attention aux effets indésirables

L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée à l'hôpital. Si vous présentez certains des symptômes d'acidose lactique, comprenant : se sentir malade (nausées) ou être malade (vomissements), des maux d'estomac, une grande faiblesse, des crampes musculaires, une perte de poids inexplicquée, une respiration rapide, ou une sensation de froid ou d'inconfort, **vous devez arrêter immédiatement de prendre Vokanamet et contacter un médecin ou aller directement à l'hôpital le plus proche. Voir rubrique 4.**

Chirurgie et Radiographie

Dites à votre médecin que vous prenez Vokanamet si vous devez :

- subir une opération sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Vous devrez peut-être arrêter de prendre Vokanamet pendant quelques jours avant et après l'opération.
- passer une radiographie avec injection de colorant. Vous devrez arrêter de prendre Vokanamet avant, ou au moment de la radiographie et pendant encore 2 jours ou plus après. Avant de reprendre Vokanamet, votre fonction rénale doit être évaluée.

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.

Autres médicaments et Vokanamet

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

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

- 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)
- médicaments utilisés pour réduire votre pression sanguine (anti-hypertenseurs), incluant les diurétiques (médicaments utilisés pour éliminer l'excès d'eau dans l'organisme), dans la mesure où ces médicaments peuvent abaisser votre pression sanguine en éliminant l'excès d'eau dans votre organisme. Des signes possibles d'une perte trop importante de liquide par votre corps sont listés sous « Déshydratation » dans la rubrique 4.
- millepertuis (médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression)
- carbamazépine, phénytoïne, ou phénobarbital (médicaments anti-épileptiques)
- efavirenz ou ritonavir (médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH)
- rifampicine (antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose)
- cholestyramine (médicament utilisé pour réduire les taux de cholestérol dans le sang). Voir la rubrique 3 « Comment prendre 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 associée 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 ».
- produits de contraste iodés (médicaments utilisés lors d'une radiographie). Voir rubrique « Chirurgie et Radiographie ».
- 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.

Vokanamet avec de l'alcool

Évitez la consommation de grandes quantités d'alcool, ou de médicaments contenant de l'alcool, pendant la prise de ce médicament. En effet, vous avez un risque accru de développer une accumulation d'acide lactique dans le sang (acidose lactique) si vous buvez trop d'alcool. Cela est plus

probable si vous jeûnez, êtes dénutri, ou avez des problèmes de foie. Voir rubrique « Faites attention aux effets indésirables » et voir rubrique 4.

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.

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 au moins un demi verre d'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

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

Si vous oubliez de prendre Vokanamet

- Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous en rappelez. Cependant, si la prise est proche de celle de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée.
- Ne prenez pas de dose double 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 contactez un médecin ou allez directement à l'hôpital le plus proche si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants :

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

- trop grande quantité d'acide lactique dans le sang (acidose lactique). Ceci arrive plus fréquemment chez les patients souffrant de problèmes rénaux. L'acidose lactique peut aussi être causée par une consommation excessive d'alcool ou un jeûne prolongé.

Les signes possibles d'une acidose lactique sont :

- se sentir malade (nausées) ou être malade (vomissements)
- maux d'estomac
- une grande faiblesse
- crampes musculaires
- perte de poids inexplicite
- respiration rapide
- sensation de froid ou d'inconfort.

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

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

- perte d'une quantité trop importante de liquides (déshydratation). Ceci arrive plus fréquemment chez les personnes âgées (de plus de 75 ans), les personnes ayant des problèmes rénaux et les personnes prenant des diurétiques.

Les signes possibles de déshydratation sont :

- sensation d'étourdissement ou vertigineuse
- perte de connaissance (évanouissement) ou sensations vertigineuses ou perte de connaissance au moment du passage en position debout
- bouche très sèche ou collante, sensation de soif intense
- sensation de très grande faiblesse ou de fatigue
- difficulté ou impossibilité d'uriner
- rythme cardiaque rapide.

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

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

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

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

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

Informez votre médecin dès que possible si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Hypoglycémie (très fréquent, peut affecter plus d'1 personne sur 10)

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

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

Autres effets indésirables :

Très fréquents

- infection vaginale mycosique.

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

- éruption cutanée ou rougeur du pénis ou du prépuce (infection mycosique)
- infections des voies urinaires
- modifications de l'action d'uriner (y compris urines plus fréquentes ou plus abondantes, besoin impérieux d'uriner, besoin d'uriner la nuit)
- constipation
- sensation de soif
- 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

- 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).

Fréquence indéterminée

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

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)
- très rare : diminution du taux de vitamine B₁₂ (peut entraîner une anémie – taux faible de globules rouges), 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 50 mg de canagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.
 - Chaque comprimé 50 mg/1 000 mg contient 50 mg de canagliflozine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.
 - Chaque comprimé 150 mg/850 mg contient 150 mg de canagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.
 - Chaque comprimé 150 mg/1 000 mg contient 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).

Qu'est-ce que 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, 60 et 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

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Royaume-Uni

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est décembre 2015.

Autres sources d'informations

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