

Effets indésirables observés dans les populations particulières

Examen des variations du DFGe dans le temps :

critère d'évaluation exploratoire de l'étude CREDENCE et analyse intégrée des données de deux études du programme CANVAS



INVOKANA® (canagliflozine) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire, à l'exercice physique et aux normes de soins pour réduire le risque d'insuffisance rénale terminale, de doublement du taux de créatinine sérique et de décès d'origine CV chez les adultes atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique avec albuminurie ($> 33,9$ mg/mmol)¹.

INVOKANA® est aussi indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire, à l'exercice physique et aux normes de soins pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (décès d'origine CV, IM non mortel et AVC non mortel) chez les adultes atteints de diabète de type 2 et d'une MCV établie¹.



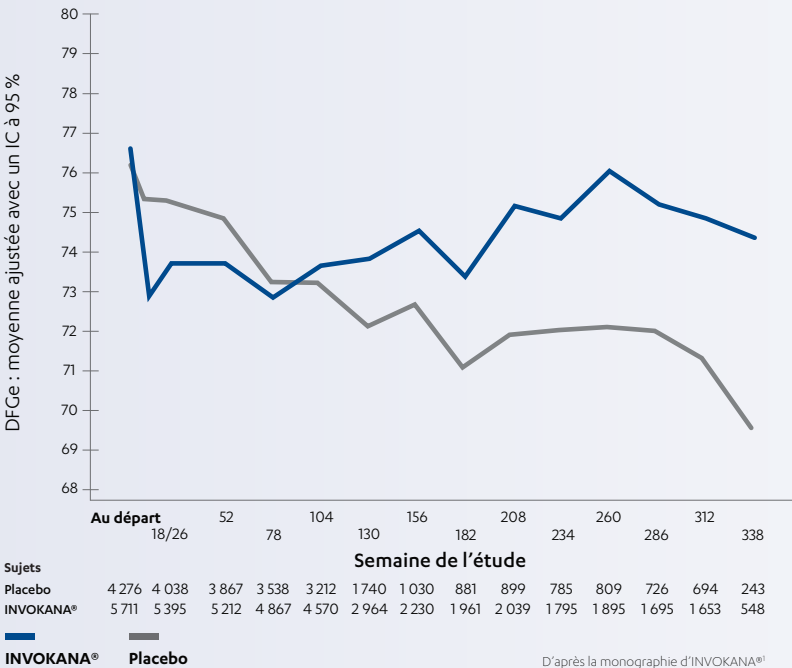
Invokana[®]
comprimés de canagliflozine

DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé; CV = cardiovasculaire; IM = infarctus du myocarde; AVC = accident vasculaire cérébral; MCV = maladie cardiovasculaire.

Effets indésirables observés dans les populations particulières d'après l'analyse intégrée des données du programme CANVAS : deux études sur les effets CV à long terme menées auprès d'adultes atteints de diabète de type 2 et ayant une MCV établie ou présentant un risque de MCV (≥ 2 facteurs de risque CV); INVOKANA® n'est pas indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs chez les patients à risque d'une MCV*

Les patients traités par INVOKANA® ont présenté une baisse initiale du DFGe moyen qui s'est par la suite stabilisée, alors que les patients qui recevaient le placebo ont quant à eux présenté une réduction progressive du DFGe¹

DFGe MOYEN AJUSTÉ (AU FIL DU TEMPS) POUR L'ENSEMBLE DE LA POPULATION DU PROGRAMME CANVAS (ANALYSES SELON L'IDT)¹



CV = cardiovasculaire; MCV = maladie cardiovasculaire; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé; IDT = intention de traiter; IC = intervalle de confiance; iECA = inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; ARA = antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; IRT = insuffisance rénale terminale; IM = infarctus du myocarde; AVC = accident vasculaire cérébral

* **CREDENCE** était une étude clinique randomisée, à double insu et contrôlée par placebo, conçue pour évaluer les effets d'INVOKANA® lorsqu'il est administré en association avec un traitement de fond conforme aux normes de soins chez les adultes atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique (DFGe ≥ 30 à < 90 mL/min/1,73 m² avec albuminurie $> 33,9$ à $\leq 565,6$ mg/mmol de créatinine). Après une période de préclusion de 2 semaines sous placebo, les participants ont été randomisés pour recevoir INVOKANA® à 100 mg (n = 2 202) ou un placebo (n = 2 199) en association avec un iECA ou un ARA aux doses maximales tolérées conformément aux monographies respectives de ces produits. Le traitement par INVOKANA® était poursuivi jusqu'à l'instauration d'une dialyse ou jusqu'au moment d'une transplantation rénale. L'exposition moyenne au médicament était de 115 semaines. Le principal critère d'évaluation était le délai avant la première occurrence d'un des événements correspondant aux composantes du critère d'évaluation composite : IRT, doublement du taux de créatinine sérique et décès d'origine CV ou rénale¹².

† **Le programme CANVAS** comprenait deux études multicentriques, multinationales, randomisées, à double insu, contrôlées par placebo et à groupes parallèles qui ont évalué les effets d'INVOKANA® sur le risque CV chez les adultes atteints de diabète de type 2 et ayant une MCV établie ou présentant un risque de MCV (≥ 2 facteurs de risque). Le critère d'évaluation principal était le délai avant la première occurrence d'un événement cardiovasculaire indésirable majeur, défini comme un composite de décès d'origine CV, d'IM non mortel et d'AVC non mortel. Un total de 10 134 patients ont reçu INVOKANA® (n = 5 790) ou un placebo (n = 4 344) pendant 1492 semaines en moyenne (jusqu'à 338 semaines ou 6,5 ans [n = 664]), en concomitance avec les traitements de référence pour le diabète et les MCV. Dans l'étude CANVAS, les sujets recevaient au hasard (selon une répartition 1:1) INVOKANA® à 100 mg, INVOKANA® à 300 mg ou le placebo correspondant. Dans l'étude CANVAS-R, les sujets recevaient au hasard (selon une répartition 1:1) INVOKANA® à 100 mg ou le placebo correspondant; une augmentation de la dose jusqu'à 300 mg était permise (en fonction de la tolérabilité et des besoins glycémiques) à la semaine 13 ou à des visites ultérieures, à la discrétion de l'investigateur. Les traitements concomitants antidiabétiques et les traitements concomitants contre l'athérosclérose pouvaient être ajustés, à la discrétion des investigateurs, pour s'assurer que les participants étaient traités conformément aux normes de soins de ces maladies¹.

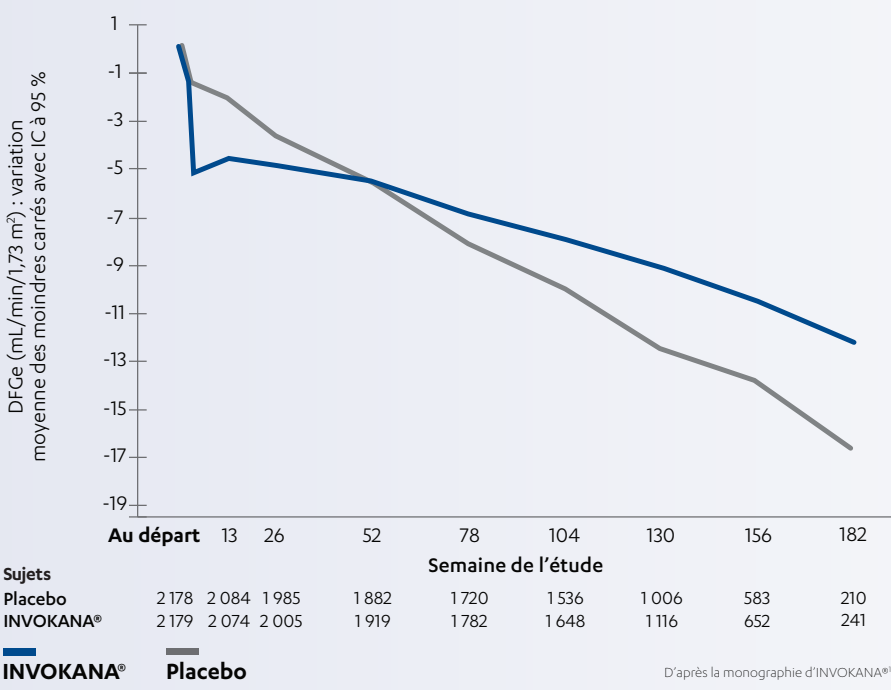


D'après la monographie d'INVOKANA®¹

Résultats de laboratoire de l'étude CREDENCE : essai à long terme étudiant les effets sur la fonction rénale chez les adultes atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique avec albuminurie (> 33,9 mg/mmol)*

Les patients traités par INVOKANA® ont connu une diminution aiguë du DFGe à la semaine 3, suivie d’une diminution modérée au fil du temps entre la semaine 3 et la fin du traitement¹

VARIATION MOYENNE DU DFGe PAR RAPPORT AUX VALEURS INITIALES AU FIL DU TEMPS DANS L'ÉTUDE CREDENCE (CRITÈRE D'ÉVALUATION EXPLORATOIRE; ANALYSES SOUS TRAITEMENT)¹



- >> Les patients traités par placebo ont présenté une baisse linéaire progressive au fil du temps¹.
- >> Après la semaine 52, la diminution de la moyenne des moindres carrés du DFGe était plus faible dans le groupe INVOKANA® à 100 mg que dans le groupe placebo¹.

Chez les patients atteints de diabète de type 2 qui ont déjà commencé un traitement pour une néphropathie diabétique, l’administration d’INVOKANA® à 100 mg peut être poursuivie chez les patients dont le DFGe est inférieur à 30 mL/min/1,73 m². L’administration d’INVOKANA® à 100 mg doit être arrêtée dès lors que le patient a recours à la dialyse. Il faut évaluer la fonction rénale avant d’entreprendre un traitement par INVOKANA® puis régulièrement par la suite. Chez les patients qui présentent un DFGe < 60 mL/min/1,73 m², une surveillance plus étroite est recommandée¹.

Indications qui n’ont pas encore été abordées :

INVOKANA® est aussi indiqué en monothérapie comme traitement d’appoint à un régime alimentaire et à l’exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2 pour qui la metformine ne convient pas en raison de contre-indications ou d’intolérance.

INVOKANA® est aussi indiqué chez les adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en association avec :

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

lorsque les traitements énumérés ci-dessus, jumelés avec un régime alimentaire et l’exercice physique, ne permettent pas d’obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Usage clinique :

Les patients âgés de 65 ans et plus ont présenté une fréquence accrue d’effets indésirables liés à une baisse du volume intravasculaire avec INVOKANA®, y compris l’hypotension, les étourdissements orthostatiques, l’hypotension orthostatique, la syncope et la déshydratation. Ces effets indésirables étaient plus fréquents chez les patients âgés de 75 ans et plus, et chez ceux prenant une dose quotidienne de 300 mg. Par rapport au placebo, des réductions plus faibles du taux d’HbA_{1c} ont été observées avec INVOKANA® chez les patients âgés de 65 ans et plus, comparativement aux patients plus jeunes.

Contre-indications :

Chez les patients sous dialyse.

Mises en garde et précautions les plus importantes :

Acidocétose diabétique : Des cas d’acidocétose diabétique, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation en urgence, ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par INVOKANA® (canagliflozine) ou par d’autres inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), au cours d’essais cliniques et après commercialisation de ces produits. Des cas mortels d’acidocétose diabétique ont été signalés chez des patients sous INVOKANA®. Un certain nombre de ces cas étaient atypiques avec des valeurs glycémiques inférieures à 13,9 mmol/L (250 mg/dL). Le risque d’acidocétose diabétique doit être envisagé en cas d’apparition de symptômes non spécifiques tels que difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleurs abdominales, confusion, anorexie, soif excessive et fatigue inhabituelle ou somnolence. Si ces symptômes apparaissent, et ce, indépendamment du taux de glucose sanguin, le traitement par INVOKANA® doit être **immédiatement arrêté et une acidose diabétique doit immédiatement être recherchée chez ces patients**. INVOKANA® ne doit pas être utilisé pour le traitement de l’acidocétose diabétique ou chez les patients ayant des antécédents d’acidocétose diabétique. La néphropathie peut augmenter le risque d’acidocétose diabétique pendant le traitement par INVOKANA®. INVOKANA® n’est pas indiqué, et ne doit pas être utilisé, chez les patients atteints de diabète de type 1.

Amputation d’un membre inférieur : Un risque environ deux fois plus élevé d’amputation d’un membre inférieur associé à l’emploi d’INVOKANA® a été observé dans le cadre de CANVAS et CANVAS-R, deux essais de grande envergure, randomisés et contrôlés par placebo menés chez des patients atteints de diabète de type 2 qui avaient une MCV avérée ou qui étaient à risque de MCV. Les amputations les plus fréquentes ont été des amputations de l’orteil et du métatarse; toutefois, des amputations de la jambe ont également été observées. Certains patients ont subi plus d’une amputation, touchant, dans certains cas, les deux membres. Avant d’instaurer le traitement par INVOKANA®, il faut tenir compte des facteurs pouvant accroître le risque d’amputation, tels que des antécédents d’amputation, de maladie vasculaire périphérique, de neuropathie et de pied diabétique. Surveiller les patients recevant INVOKANA® pour déceler une infection, l’apparition d’une douleur ou d’une sensibilité ainsi que des plaies ou des ulcères aux membres inférieurs, et cesser l’administration d’INVOKANA® si de telles complications surviennent.

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- Risque d’acidocétose diabétique, en particulier chez les patients ayant un régime très faible en glucides et les patients avec des conditions qui entraînent une prise alimentaire réduite ou une déshydratation sévère; les patients avec des besoins accrus en insuline en raison d’une maladie aiguë, d’une intervention chirurgicale ou d’un abus d’alcool; les patients avec une réserve fonctionnelle faible en cellules bêta (p. ex. patients atteints de

- diabète de type 2 présentant un taux faible de peptides C ou d’un diabète auto-immun latent de l’adulte); des troubles pancréatiques indiquant une carence en insuline (p. ex. diabète de type 1, des antécédents de pancréatite ou de chirurgie pancréatique); une réduction de la dose d’insuline (y compris une défaillance de la pompe à insuline); et les patients avec des antécédents d’acidocétose. Il faut interrompre temporairement le traitement par INVOKANA® chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales majeures ou qui vont faire l’objet d’interventions chirurgicales programmées, et chez les patients qui sont hospitalisés pour des infections graves ou des maladies aiguës graves. Il faut surveiller la survenue d’une acidocétose diabétique même si le traitement par INVOKANA® a été interrompu ou abandonné; il faut s’assurer qu’il n’existe plus de facteurs de risques d’acidocétose avant de reprendre le traitement par INVOKANA®. Il faut expliquer aux patients les signes et symptômes de l’acidocétose et les informer que si ces signes et symptômes surviennent, ils doivent arrêter le traitement par INVOKANA® et obtenir immédiatement des soins médicaux.
- Risque de diminution du volume intravasculaire, qui peut entraîner des étourdissements orthostatiques, une hypotension orthostatique, une hypotension ou une insuffisance rénale, particulièrement chez les patients qui prennent des diurétiques de l’anse ou des médicaments qui perturbent le système rénine-angiotensine-aldostérone (p. ex. inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine [iECA], antagonistes des récepteurs de l’angiotensine [ARA]), les patients dont la tension artérielle systolique est basse, les patients atteints d’insuffisance rénale modérée et les patients âgés de ≥ 75 ans. INVOKANA® n’est pas recommandé chez les patients qui présentent une déplétion volémique. L’état volémique doit être évalué avant l’instauration d’INVOKANA® et surveillé de près tout au long du traitement chez les patients à risque.
- Risque d’hypoglycémie dans le cadre d’un traitement d’appoint à d’autres antihyperglycémiant.
- Les hausses des taux de C-LDL doivent être surveillées.
- Risque de mycoses génitales et d’infections urinaires.
- Risque de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale), une infection rare, mais grave et potentiellement mortelle, qui nécessite un traitement urgent.
- Utiliser avec prudence chez les patients dont l’hématocrite ou le taux d’hémoglobine est élevé.
- Risque de réactions graves d’hypersensibilité, y compris angio-œdème et anaphylaxie.
- Risque de fractures osseuses.
- Risque d’augmentation de la créatinine sérique, de baisse du DFGe (de façon proportionnelle à la dose) et d’anomalies de la fonction rénale et de cas d’atteinte rénale aiguë, y compris insuffisance rénale aiguë ou chute du DFGe.
- Il faut évaluer la fonction rénale avant d’entreprendre un traitement par INVOKANA® puis régulièrement par la suite. Chez les patients qui présentent un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m², une surveillance plus fréquente et plus étroite des biomarqueurs glycémiques et rénaux et des signes et symptômes de dysfonctionnement rénal est recommandée, particulièrement chez les patients dont le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m². L’effet hypoglycémiant d’INVOKANA® diminue avec le déclin de la fonction rénale et n’a pas été démontré chez les patients dont le DFGe est inférieur à 30 mL/min/1,73 m².
- Ne pas administrer aux femmes enceintes ni aux femmes qui allaitent.
- INVOKANA® peut augmenter l’exposition totale (ASC) et la concentration maximale (C_{max}) de la digoxine. Par conséquent, les patients prenant INVOKANA® et de la digoxine doivent faire l’objet d’une surveillance appropriée.
- Non recommandé chez les patients atteints d’une insuffisance hépatique grave.
- Il faut surveiller la glycémie et les taux d’HbA_{1c}.

Pour de plus amples renseignements :

Veuillez consulter la monographie de produit à l’adresse www.janssen.com/canada/fr/products pour des renseignements importants concernant les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, la posologie et l’administration qui n’ont pas été abordés dans ce document.

Vous pouvez également vous procurer la monographie de produit en composant le 1-800-567-3331.

Dose unique quotidienne orale facile à prendre¹

- ✓ Prendre une fois par jour, de préférence avant le premier repas de la journée
- ✓ Prendre avec ou sans aliments
- ✓ Avaler les comprimés entiers

RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES POUR INVOKANA® SELON LE DFG_e AU MOMENT DE L'INSTAURATION DU TRAITEMENT¹

DFG _e ≥ 60 mL/min/1,73 m ²	100 mg une fois par jour. La dose peut être portée à 300 mg une fois par jour pour un meilleur contrôle de la glycémie.
DFG _e de 30 à < 60 mL/min/1,73 m ²	100 mg une fois par jour.
Patient sous dialyse	L'emploi est contre-indiqué.

D'après la monographie d'INVOKANA®¹

Chez les patients ayant déjà commencé un traitement et présentant un DFG_e inférieur à 30 mL/min/1,73 m² et une albuminurie supérieure à 33,9 mg/mmol, le traitement peut être poursuivi à la dose de 100 mg une fois par jour¹.

- >> Chez les patients qui présentent un DFG_e inférieur à 30 mL/min/1,73 m², le traitement par INVOKANA® à 100 mg ne doit pas être instauré¹.
- >> L'administration d'INVOKANA® à 100 mg doit être arrêtée dès lors que le patient a recours à la dialyse¹.

Veuillez consulter la monographie d'INVOKANA® pour les renseignements complets sur la posologie et l'administration.

Références : 1. Monographie d'INVOKANA®, Janssen Inc., 20 mai 2020. 2. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Eng J Med* 2019;380(24):2295-2306.

Invokana®
comprimés de canagliflozine

L'image présente des modèles et sert à des fins d'illustration seulement.

Janssen Inc. 19 Green Belt Drive | Toronto (Ontario) | M3C 1L9 | www.janssen.com/canada/4r

© 2021 Janssen Inc. | Marques de commerce utilisées sous licence. | CP-170137F

