

ALL ABOUT INVOKANA®

Pr Invokana®
canagliflozin tablets



In 2014, INVOKANA® became the **FIRST-TO-MARKET SGLT2i*** with an indication:

For monotherapy as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adult patients with type 2 diabetes mellitus for whom metformin is inappropriate due to contraindications or intolerance.^{1,2}



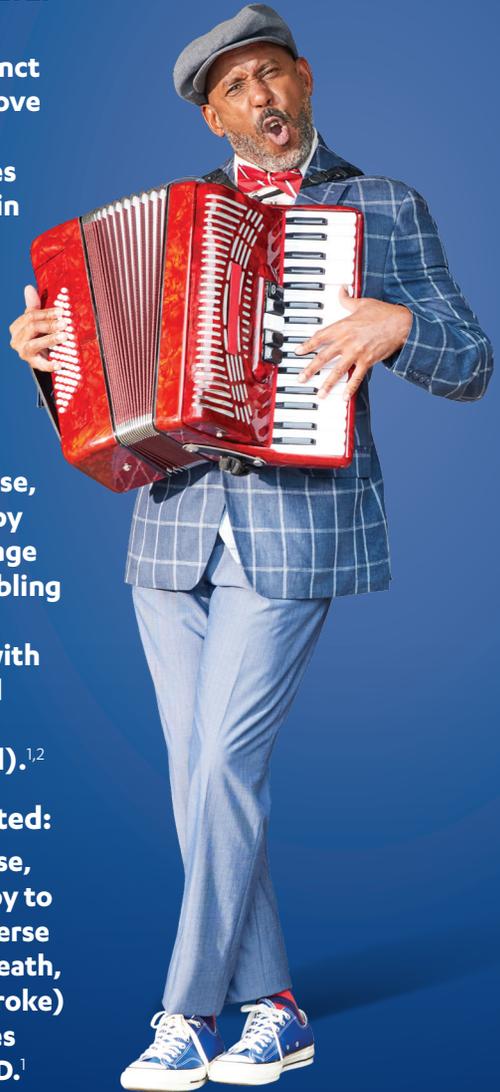
In 2020, INVOKANA® became the **FIRST SGLT2i*** with an indication:

As an adjunct to diet, exercise, and standard-of-care therapy to reduce the risk of end-stage kidney disease (ESKD), doubling of serum creatinine, and CV death in adult patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy with albuminuria (>33.9 mg/mmol).^{1,2}



INVOKANA® is also indicated:

As an adjunct to diet, exercise, and standard-of-care therapy to reduce the risk of major adverse cardiovascular events (CV death, nonfatal MI, and nonfatal stroke) in adults with type 2 diabetes mellitus and established CVD.¹



SGLT2i=sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; CV=cardiovascular; MI=myocardial infarction; CVD=cardiovascular disease.

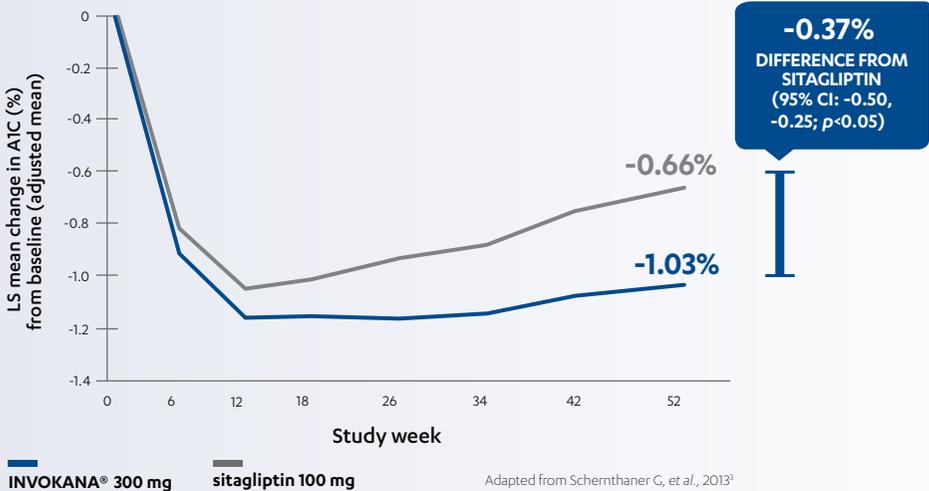
* Comparative clinical significance has not been established.



In a study comparing INVOKANA® 300 mg to sitagliptin 100 mg as add-on therapy with metformin and a sulfonylurea in a general population of patients with T2D

Patients treated with **INVOKANA®** achieved a mean decrease in A1C of **1.03%** at 52 weeks (vs. a mean decrease of 0.66% with sitagliptin)^{1,3*}

MEAN CHANGE IN A1C FROM BASELINE^{1,3}



>> **35% more patients reached glycemic target** than with sitagliptin.^{1,3*}
47.6% vs. 35.3% of patients achieved an A1C <7% (secondary endpoint).

INVOKANA® is also indicated for use in adult patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control in combination with:

- metformin
- sulfonylurea (with or without metformin)
- pioglitazone with metformin
- metformin and sitagliptin
- insulin (with or without metformin)

when the therapy listed above, along with diet and exercise, does not provide adequate glycemic control.¹

T2D=type 2 diabetes; A1C=glycated hemoglobin; LS=least squares; CI=confidence interval.

* Randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group, multicentre trial over 52 weeks. 755 adults with type 2 diabetes were randomized to INVOKANA® 300 mg/day + metformin + a sulfonylurea (n=377) or sitagliptin 100 mg/day + metformin + a sulfonylurea (n=378). Baseline (mean) A1C values were 8.12% for INVOKANA® 300 mg and 8.13% for sitagliptin 100 mg.

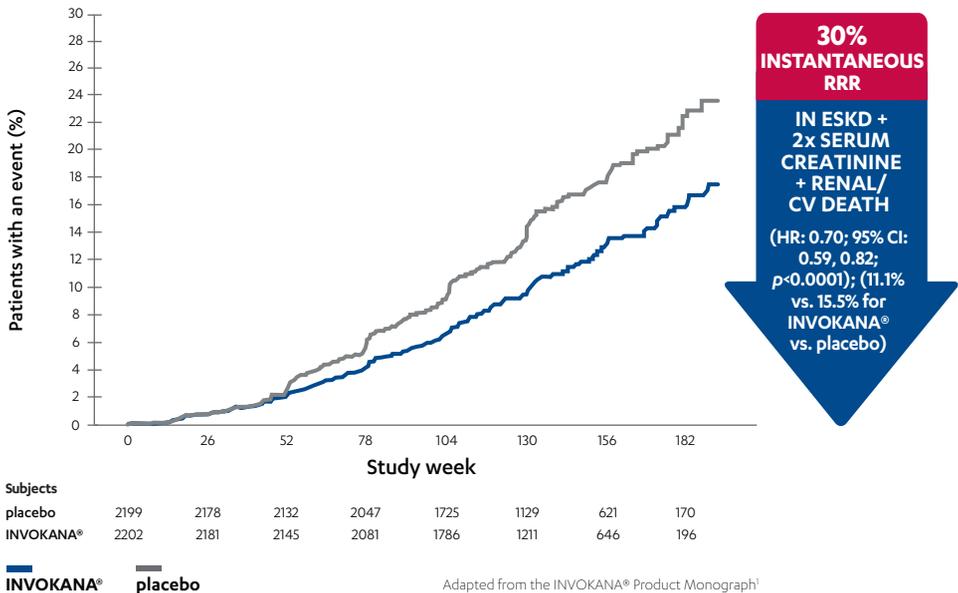


In CREDESCENCE, all patients were adults with T2D and diabetic nephropathy with an eGFR ≥ 30 to < 90 mL/min/1.73 m² and albuminuria (> 33.9 to ≤ 565.6 mg/mmol of creatinine) receiving standard-of-care therapy at baseline¹

INVOKANA[®] demonstrated a **30% instantaneous RRR** in the first occurrence of the primary composite endpoint (end-stage kidney disease, doubling of serum creatinine, and renal or CV death) vs. placebo (HR: 0.70; 95% CI: 0.59, 0.82; $p < 0.0001$); (11.1% vs. 15.5%)^{1*}

>> Results were achieved on top of standard-of-care therapy, including maximally tolerated labelled dose of an ACEi or an ARB.¹

TIME TO FIRST OCCURRENCE OF THE PRIMARY COMPOSITE ENDPOINT IN CREDESCENCE¹



The curves began to separate by Week 52 and continued to diverge thereafter.¹

NNT=22

Number needed to treat with INVOKANA[®] over 2.5 years to prevent one of these events⁴

See back page for CREDESCENCE study parameters.

RRR=relative risk reduction; CV=cardiovascular; HR=hazard ratio; CI=confidence interval; T2D=type 2 diabetes; eGFR=estimated glomerular filtration rate; ACEi=angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB=angiotensin receptor blocker; ESKD=end-stage kidney disease; NNT=number needed to treat.

* Intent-to-treat (ITT) analysis. HR and 95% CI estimated using a stratified Cox proportional hazards regression model with treatment as the explanatory variable and stratified by eGFR at screening.¹

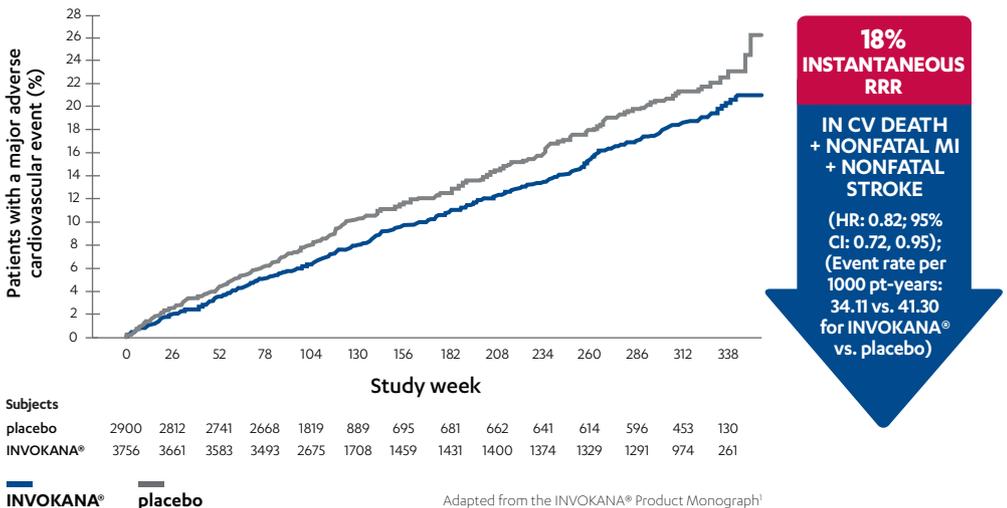


In the CANVAS Program, all patients were adults with T2D who had established cardiovascular disease (CVD) or were at risk for CVD (≥ 2 CV risk factors)¹

INVOKANA® demonstrated a **14% instantaneous RRR** in the first occurrence of a major adverse cardiovascular event (HR: 0.86; 95% CI: 0.75, 0.97; $p=0.0158$ for superiority)^{1*}

The reduction in the composite of CV death + nonfatal MI + nonfatal stroke was accounted for by the subgroup of patients with **established CVD** (HR: 0.82; 95% CI: 0.72, 0.95)¹

TIME TO FIRST OCCURRENCE OF A MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENT IN PATIENTS WITH ESTABLISHED CVD IN THE INTEGRATED POPULATION OF THE CANVAS PROGRAM (ITT ANALYSIS SET)¹



- >> Of all patients in the CANVAS Program, 66% had established CVD. The subgroup of patients with only risk factors for CVD at baseline (34% of all patients) had an HR of 0.98 (95% CI: 0.74, 1.30).^{1†}
- >> INVOKANA® is not indicated to reduce the risk of major adverse cardiovascular events in patients at risk for CVD.

See back page for study parameters of the CANVAS Program.

RRR=relative risk reduction; HR=hazard ratio; CI=confidence interval; CV=cardiovascular; MI=myocardial infarction; CVD=cardiovascular disease; ITT=intent-to-treat; pt=patient.

* HR and 95% CI estimated using a stratified Cox proportional hazards regression model with stratification by study and by established CVD.¹

† The subgroup of patients at risk for CVD had ≥ 2 of the following CVD risk factors: duration of diabetes ≥ 10 years, systolic blood pressure >140 mmHg while on ≥ 1 antihypertensive agent, current smoker, microalbuminuria or macroalbuminuria, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol <1 mmol/L.³

Clinical use:

Patients 65 years and older had a higher incidence of adverse reactions related to reduced intravascular volume, including hypotension, postural dizziness, orthostatic hypotension, syncope, and dehydration. Reactions were more common in patients over 75 years of age and with 300 mg daily. Smaller reductions in HbA1C with INVOKANA® relative to placebo were seen in patients 65 years and older, compared to younger patients.

Contraindications:

Patients on dialysis.

Most serious warnings and precautions:

Diabetic Ketoacidosis (DKA): Clinical trial and post-market cases of DKA, a serious life-threatening condition requiring urgent hospitalization, have been reported in patients with type 2 diabetes mellitus treated with INVOKANA® or other sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. Fatal cases of DKA have been reported in patients taking INVOKANA®. A number of these cases have been atypical with blood glucose values below 13.9 mmol/L (250 mg/dL). The risk of DKA must be considered in the event of non-specific symptoms such as difficulty breathing, nausea, vomiting, abdominal pain, confusion, anorexia, excessive thirst, and unusual fatigue or sleepiness. If these symptoms occur, regardless of blood glucose level, INVOKANA® treatment should be **immediately discontinued and patients should be assessed for DKA immediately**. INVOKANA® should not be used for the treatment of DKA or in patients with a history of DKA. Nephropathy may increase the risk of DKA during treatment with INVOKANA®. INVOKANA® is not indicated, and should not be used, in patients with type 1 diabetes.

Lower Limb Amputation: An approximately 2-fold increased risk of lower limb amputations associated with INVOKANA® use was observed in CANVAS and CANVAS-R, two large, randomized, placebo-controlled trials in patients with type 2 diabetes who had established CVD or were at risk for CVD. Amputations of the toe and midfoot were most frequent; however, amputations involving the leg were also observed. Some patients had multiple amputations, some involving both limbs. Before initiating INVOKANA®, consider factors that may increase the risk of amputation, such as a history of prior amputation, peripheral vascular disease, neuropathy, and diabetic foot ulcers. Monitor patients receiving INVOKANA® for infection, new pain or tenderness, sores, or ulcers involving the lower limbs, and discontinue INVOKANA® if these complications occur.

Other relevant warnings and precautions:

- Risk of DKA, particularly in patients on a very low carbohydrate diet and patients with: conditions that lead to restricted food intake or severe dehydration; increased insulin requirement due to an acute medical illness, surgery, or alcohol abuse; low beta-cell function reserve (e.g., type 2 diabetes patients with low C-peptide or latent autoimmune diabetes in adults); pancreatic disorders suggesting insulin deficiency (e.g., type 1 diabetes, history of pancreatitis, or pancreatic surgery); insulin dose reduction (including insulin pump failure); history of ketoacidosis. Temporarily discontinue treatment in patients who are hospitalized for major surgical

procedures, or will undergo scheduled surgery, and patients who are hospitalized for serious infections or acute serious medical illnesses. Monitor patients for DKA even if treatment was interrupted or discontinued; ensure risk factors are resolved prior to restarting INVOKANA®. Educate patients on signs and symptoms of DKA and instruct them to discontinue INVOKANA® and seek immediate medical attention if they occur.

- Risk of reduced intravascular volume may lead to postural dizziness, orthostatic hypotension, hypotension, or renal failure, particularly in patients on loop diuretics or medications that interfere with the renin-angiotensin-aldosterone system (e.g., angiotensin-converting-enzyme inhibitors [ACEIs], angiotensin receptor blockers [ARBs]), patients with low systolic blood pressure, patients with moderate renal impairment, and elderly patients. Not recommended for use in patients who are receiving loop diuretics or who are volume-depleted. Volume status should be assessed prior to treatment initiation and carefully monitored throughout therapy in those at risk.
- Risk of hypoglycemia in add-on therapy with other antihyperglycemic agents.
- Monitor for increases in LDL-C.
- Risk of genital mycotic infections and urinary tract infections.
- Risk of Fournier's gangrene (necrotizing fasciitis of the perineum), a rare but serious and potentially life-threatening infection requiring urgent treatment.
- Use with caution in patients with elevated hemoglobin/hematocrit.
- Risk of serious hypersensitivity reactions, including angioedema and anaphylaxis.
- Risk of bone fracture.
- Risk of increased serum creatinine, decreased eGFR (in a dose-dependent fashion), and renal function abnormalities and acute kidney injury including acute renal failure and decline in eGFR.
- Renal function should be assessed prior to initiation and regularly thereafter, with more intensive monitoring for glycemic and renal biomarkers and signs and symptoms of renal dysfunction in patients whose eGFR is <60 mL/min/1.73 m², especially if eGFR is <45 mL/min/1.73 m². The glucose-lowering benefit of INVOKANA® decreases with declining renal function and has not been demonstrated for patients with eGFR <30 mL/min/1.73 m².
- Do not use in pregnant and breastfeeding women.
- INVOKANA® may increase digoxin AUC and C_{max,i}; patients taking concomitant digoxin should therefore be monitored appropriately.
- Not recommended in patients with severe hepatic impairment.
- Monitor blood glucose and A1C.

For more information:

Please consult the Product Monograph available at www.janssen.com/canada/products for important information relating to adverse reactions, drug interactions, and dosage and administration that has not been discussed in this piece.

The Product Monograph is also available by calling us at 1-800-567-3331.

CREDESCENCE study parameters: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to examine the effects of INVOKANA® in adults with type 2 diabetes (T2D) and diabetic nephropathy on a background of standard-of-care therapy. Following a 2-week single-blind, placebo run-in period, participants were randomized to receive either INVOKANA® 100 mg (n=2202) or placebo (n=2199). Treatment with INVOKANA® was continued until the initiation of dialysis or renal transplantation. Mean exposure was 115 weeks. The primary endpoint was the time to first occurrence of one of end-stage kidney disease, doubling of serum creatinine, and renal or cardiovascular (CV) death.^{1,4}

CANVAS Program study parameters: Two multicentre, multi-national, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies that examined the effect of INVOKANA® on CV risk in adults with T2D who had established cardiovascular disease (CVD) or were at risk for CVD (≥2 CV risk factors). The primary endpoint was the time to first occurrence of a major adverse cardiovascular event, which was defined as a composite of CV death, nonfatal myocardial infarction (MI), and nonfatal stroke. A total of 10,134 patients were treated with

INVOKANA® (n=5790) or placebo (n=4344) in addition to standard-of-care treatments for diabetes and atherosclerotic CVD. The mean duration of treatment was 149.2 weeks. In CANVAS, subjects were randomly assigned 1:1:1 to INVOKANA® 100 mg, INVOKANA® 300 mg, or matching placebo. In CANVAS-R, subjects were randomly assigned 1:1 to INVOKANA® 100 mg or matching placebo, and titration to 300 mg was permitted at the investigator's discretion (based on tolerability and glycemic needs) at Week 13 or later visits. Concomitant antidiabetic and atherosclerotic therapies could be adjusted, at the discretion of investigators, to ensure participants were treated according to the standard care for these diseases.¹

References: **1.** INVOKANA® (canagliflozin) Product Monograph. Janssen Inc. May 20, 2020. **2.** Data on file, Janssen Inc. **3.** Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care* 2013;36(9):2508–2515. **4.** Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380(24):2295–2306. **5.** Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644–657.



INVOKANA[®]
canagliflozin tablets

The image depicted contains models and is being used for illustrative purposes only.

Janssen Inc. 19 Green Belt Drive | Toronto, Ontario | M3C 1L9 | www.janssen.com/canada

© 2022 Janssen Inc. | All trademarks used under license. | CP-296477E



TOUT SUR INVOKANA®

Dr **Invokana**®
comprimés de canagliflozine



En 2014, INVOKANA® est devenu le PREMIER iSGLT2 MIS SUR LE MARCHÉ* 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^{1,2}.



En 2020, INVOKANA® est devenu le PREMIER iSGLT2* 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 (IRT), 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)^{1,2}.



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.



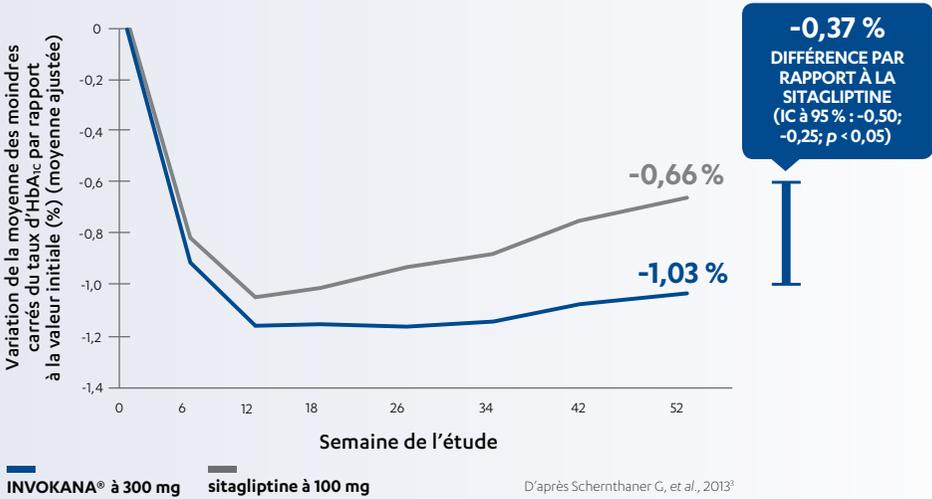
iSGLT2 = inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2; CV = cardiovasculaire;
IM = infarctus du myocarde; AVC = accident vasculaire cérébral; MCV = maladie cardiovasculaire.
* La portée clinique comparative n'a pas été établie.



Dans une étude comparant INVOKANA® à 300 mg en traitement d'appoint à la metformine et une sulfonyleurée à la sitagliptine à 100 mg, dans une population générale de patients atteints de diabète de type 2

Les patients traités par **INVOKANA®** ont présenté une **diminution moyenne du taux d'HbA_{1c} de 1,03 %** après 52 semaines (par rapport à une diminution moyenne de 0,66 % avec la sitagliptine)^{1,3*}

VARIATION MOYENNE DU TAUX D'HbA_{1c} PAR RAPPORT À LA VALEUR INITIALE^{1,3}



>> Par rapport à la sitagliptine, **35 % plus de patients ont atteint leur cible glycémique**^{1,3*}.

47,6 % vs 35,3 % des patients ont atteint un taux d'HbA_{1c} < 7 % (critère d'évaluation secondaire).

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 sulfonyleurée (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 glycémie¹.

HbA_{1c} = hémoglobine glyquée; IC = intervalle de confiance.

* Essai multicentrique, à double insu, contrôlé par traitement actif, à groupes parallèles de 52 semaines mené auprès de 755 adultes atteints de diabète de type 2 qui avaient été répartis aléatoirement pour recevoir INVOKANA® à 300 mg/jour + de la metformine + une sulfonyleurée (n = 377) ou de la sitagliptine à 100 mg/jour + de la metformine + une sulfonyleurée (n = 378). Valeurs initiales (moyenne) respectives observées avec INVOKANA® à 300 mg par rapport à la sitagliptine à 100 mg : taux d'HbA_{1c} 8,12 % vs 8,13 %.

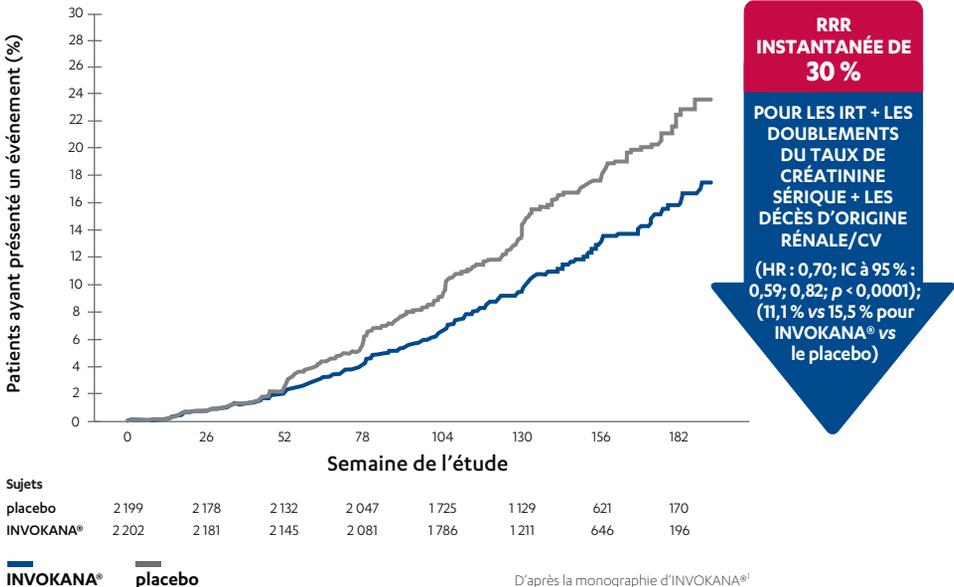


Dans l'étude CREDENCE, tous les patients étaient des adultes atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique avec un DFGe ≥ 30 à < 90 mL/min/1,73 m² et une albuminurie (créatinine $> 33,9$ à $\leq 565,6$ mg/mmol) et recevant un traitement conforme aux normes de soins au départ¹

INVOKANA® a démontré une RRR instantanée de 30 % avant la première occurrence d'un événement lié au principal critère d'évaluation composite (insuffisance rénale terminale, doublement du taux de créatinine sérique et décès d'origine CV ou rénale) par rapport au placebo (HR : 0,70; IC à 95 % : 0,59; 0,82; $p < 0,0001$); (11,1 % vs 15,5 %)^{1*}

>> Les résultats ont été obtenus chez des patients qui recevaient un traitement conforme aux normes de soins, comprenant l'administration d'un iECA et d'un ARA aux doses maximales tolérées conformément aux monographies respectives de ces produits¹.

DÉLAI AVANT LA PREMIÈRE OCCURRENCE D'UN ÉVÉNEMENT LIÉ AU PRINCIPAL CRITÈRE D'ÉVALUATION COMPOSITE DANS L'ESSAI CREDENCE¹



Les courbes ont commencé à se séparer à la semaine 52 et ont continué à diverger par la suite¹.

NNT=22

Nombre nécessaire à traiter par INVOKANA® pendant 2,5 ans pour prévenir la survenue d'un de ces événements⁴

Consultez le verso pour connaître les paramètres de l'essai CREDENCE.

RRR = réduction du risque relatif; CV = cardiovasculaire; HR = hazard ratio; IC = intervalle de confiance; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé; iECA = inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; ARA = antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; IRT = insuffisance rénale terminale; NNT = nombre nécessaire à traiter.

* Analyse selon l'intention de traiter (ITT). Le HR et l'IC à 95 % ont été estimés au moyen d'un modèle de régression aléatoire proportionnelle de Cox, avec le traitement comme variable explicative et stratifiés selon le DFGe au départ¹.

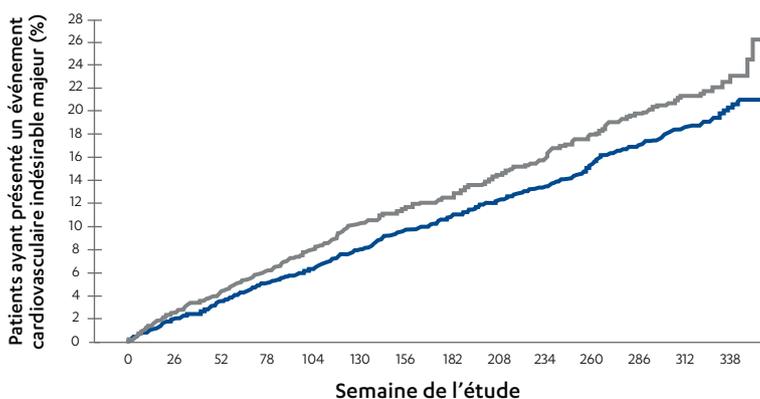


Dans le cadre du programme CANVAS, tous les patients étaient des adultes atteints de diabète de type 2 qui avaient une maladie cardiovasculaire (MCV) établie ou présentaient un risque de MCV (≥ 2 facteurs de risque CV)¹

INVOKANA® a démontré une RRR instantanée de 14 % lors de la première survenue d'un événement cardiovasculaire indésirable majeur (HR : 0,86; IC à 95 % : 0,75; 0,97; $p = 0,0158$ pour la supériorité)^{1*}

La réduction de l'incidence d'un événement composite, soit décès d'origine CV + IM non mortel + AVC non mortel, était due principalement aux résultats du sous-groupe de patients atteints d'une MCV établie (HR : 0,82; IC à 95 % : 0,72; 0,95)¹

DÉLAI AVANT LA PREMIÈRE OCCURRENCE D'UN ÉVÉNEMENT CARDIOVASCULAIRE INDÉSIRABLE MAJEUR CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE MCV ÉTABLIE DANS L'ENSEMBLE DE LA POPULATION DU PROGRAMME CANVAS (ANALYSES SELON L'IDT)¹



Sujets	0	26	52	78	104	130	156	182	208	234	260	286	312	338
placebo	2 900	2 812	2 741	2 668	1 819	889	695	681	662	641	614	596	453	130
INVOKANA®	3 756	3 661	3 583	3 493	2 675	1 708	1 459	1 431	1 400	1 374	1 329	1 291	974	261

INVOKANA® placebo

D'après la monographie d'INVOKANA®

RRR
INSTANTANÉE DE
18 %

POUR LES DÉCÈS
D'ORIGINE CV
+ LES IM NON
MORTELS
+ LES AVC
NON MORTELS

(HR : 0,82; IC à 95 % :
0,72; 0,95); (Taux
d'événements par
1 000 années-patients :
34,11 vs 41,30
pour INVOKANA®
par rapport
au placebo)

- >> Parmi tous les patients du programme CANVAS, 66 % avaient une MCV établie. Le sous-groupe de patients ayant seulement des facteurs de risque de MCV au départ (34 % de tous les patients) avait un HR de 0,98 (IC à 95 % : 0,74; 1,30)^{††}.
- >> INVOKANA® n'est pas indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs chez les patients à risque d'une MCV.

Consultez le verso pour connaître les paramètres du programme CANVAS.

RRR = réduction du risque relatif; HR = hazard ratio; IC = intervalle de confiance; CV = cardiovasculaire; IM = infarctus du myocarde; AVC = accident vasculaire cérébral; MCV = maladie cardiovasculaire; IDT = intention de traiter.

* Le HR et l'IC à 95 % estimés au moyen d'un modèle de régression aléatoire proportionnelle de Cox et stratifiés en fonction de l'étude et de la MCV établie.

† Le sous-groupe de patients présentant un risque d'une MCV avaient ≥ 2 des facteurs de risque de MCV suivants : durée du diabète ≥ 10 ans, tension artérielle systolique > 140 mm Hg chez les patients traités par ≥ 1 agent antihypertenseur, fumeur actuel, microalbuminurie ou macroalbuminurie, lipoprotéine de haute densité (cholestérol HDL) < 1 mmol/L⁵.

INVOKANA®
comprimés de canagliflozine

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® 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 difficultés 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 acidocétose 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 métatarsaire; 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 [ECA], 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. INVOKANA® n'est pas recommandé chez les patients qui prennent des diurétiques de l'anse ou 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 antihyperglycémiants.
- 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 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 obtenir 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.

Paramètres de l'essai CREDESCENCE : Essai clinique randomisé, à double insu et contrôlé par placebo visant à évaluer les effets d'INVOKANA® lorsqu'il est administré en association avec un traitement conforme aux normes de soins chez les adultes atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique. À la suite d'une période de préinclusion de 2 semaines à simple insu et sous placebo, les participants ont été randomisés pour recevoir INVOKANA® à 100 mg (n = 2 202) ou un placebo (n = 2 199). 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 suivants : insuffisance rénale terminale, doublement du taux de créatinine sérique et décès d'origine rénale ou cardiovasculaire^{1,4}.

Paramètres du programme CANVAS : Deux études multicentriques, multinationales, randomisées, à double insu, contrôlées par placebo et à groupes parallèles visant à évaluer 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 CV). Le principal critère

d'évaluation était le délai avant la première occurrence d'un événement cardiovasculaire indésirable majeur, défini comme un composite de décès d'origine CV, un IM non mortel et un AVC non mortel. Un total de 10 134 patients ont été traités par INVOKANA® (n = 5 790) ou par placebo (n = 4 344) en concomitance avec les traitements conformes aux normes de soins pour le diabète et les MCV athérosclérotiques. La durée moyenne du traitement était de 149,2 semaines. Dans le cadre du programme CANVAS, les sujets recevaient au hasard (selon une répartition 1:1:1) INVOKANA® à 100 mg, INVOKANA® à 300 mg ou le placebo correspondant. Dans le cadre du programme 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 antidiabétiques concomitants 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.

Références : **1.** Monographie d'INVOKANA® (canagliflozine), Janssen Inc., 20 mai 2020. **2.** Données internes, Janssen Inc. **3.** Scherthner G, Gross JL, Rosenstock J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care* 2013;36(9):2508-2515. **4.** Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380(24):2295-2306. **5.** Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644-657.



Dr 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/fr
© 2022 Janssen Inc. | Marques de commerce utilisées sous licence. | CP-296477F

