

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

Pr **JARDIANCE**®

Empagliflozine

Comprimés à 10 mg et à 25 mg par voie orale

Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2)

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée

5180 South Service Road

Burlington, ON L7L 5H4

www.boehringer-ingelheim.com

Date de l'autorisation initiale :
23 JUILLET 2015

Date de révision :
9 OCTOBRE 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 285974

Jardiance® est une marque déposée de Boehringer Ingelheim International GmbH, utilisée sous licence.

0278-22-23

.MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

1 INDICATIONS	01/2024
2 INDICATIONS, 1.1 Enfants	01/2024
2 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées	01/2024
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	01/2024
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques, Interruption temporaire en cas d'une intervention chirurgicale	09/2024
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	01/2024
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées (≥65 ans)	02/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Acidocétose diabétique prolongée	09/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaire	01/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire	01/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations péri-opératoires	09/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal	01/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants	01/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	02/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	6

3	ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	6
4	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1	Considérations posologiques	7
4.2	Posologie recommandée et ajustement posologique	7
4.4	Administration.....	8
4.5	Dose omise	9
5	SURDOSAGE	9
6	FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	9
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1	Populations particulières.....	15
7.1.1	Femmes enceintes	15
7.1.2	Femmes qui allaitent	15
7.1.3	Enfants	16
7.1.4	Personnes âgées	16
8	EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1	Aperçu des effets indésirables	16
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	17
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (<1 %)ª	25
8.4	Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	25
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	31
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	32
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	32
9.3	Interactions médicament-comportement	32
9.4	Interactions médicament-médicament	32
9.5	Interactions médicament-aliment	37
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	37
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	37
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	38
10.1	Mode d'action	38
10.2	Pharmacodynamie	38

10.3	Pharmacocinétique	39
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	41
12	PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT.....	41
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		42
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	42
14	ÉTUDES CLINIQUES	43
14.1	Essais cliniques par indication.....	43
	Diabète sucré de type 2 (DST2).....	43
	Insuffisance cardiaque	63
	Maladie rénale chronique	78
15	MICROBIOLOGIE	81
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	82
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S.....		84

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Diabète sucré de type 2 (DST2)

Monothérapie : JARDIANCE (empagliflozine) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice pour améliorer l'équilibre glycémique chez les patients adultes atteints de DST2 à qui la metformine ne convient pas en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance.

Traitement d'appoint : JARDIANCE est indiqué pour améliorer l'équilibre glycémique chez les patients adultes atteints de DST2, en association avec les agents suivants :

- metformine
- metformine et une sulfonylurée
- pioglitazone (seule ou avec la metformine)
- linagliptine et metformine
- insuline basale ou prandiale (seule ou avec la metformine)

lorsque la metformine seule ou le traitement actuel mentionné ci-dessus, de concert avec un régime alimentaire et un programme d'exercice, ne permettent pas d'obtenir un équilibre glycémique adéquat.

Traitement d'appoint chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire établie : JARDIANCE est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire, à l'exercice et au traitement standard pour réduire l'incidence de décès d'origine cardiovasculaire chez les patients atteints de DST2 qui présentent également une maladie cardiovasculaire établie.

Importante limitation d'utilisation : L'utilisation de JARDIANCE en association avec un mélange d'insulines (régulière ou analogue) n'a pas fait l'objet d'étude. JARDIANCE ne doit donc pas être administré en association avec un mélange d'insulines.

Insuffisance cardiaque (IC)

JARDIANCE est indiqué chez les adultes en appoint au traitement standard pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Limitation d'utilisation : JARDIANCE n'est pas recommandé pour le traitement d'urgence de l'insuffisance cardiaque aiguë.

Maladie rénale chronique (MRC)

JARDIANCE est indiqué pour réduire le risque de déclin soutenu du DFGe, de néphropathie terminale et de décès d'origine cardiovasculaire et rénale chez les adultes atteints de maladie rénale chronique.

1.1 Enfants

Enfants (<18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de JARDIANCE n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans; par conséquent, une indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (>65 ans) : JARDIANCE doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés atteints de

diabète sucré de type 2. Un risque plus élevé d'effets indésirables a été observé chez les patients âgés atteints de diabète sucré de type 2 traités par JARDIANCE pour la maîtrise de leur glycémie par rapport aux patients plus jeunes. Voir [4.1 Considérations posologiques](#), [7.1.4 Personnes âgées](#).

Dans l'étude EMPEROR-Reduced, 2 312 (62 %) des patients traités présentant une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (ICFEr) étaient âgés de 65 ans et plus. Dans l'étude EMPEROR-Preserved, 4 786 (80 %) des patients traités présentant une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (ICFEp) étaient âgés de 65 ans et plus. L'innocuité et l'efficacité étaient similaires dans les deux études chez les patients âgés de 65 ans et moins et chez ceux de plus de 65 ans.

L'étude EMPA-KIDNEY comprenait 2 089 patients (32 %) âgés de 65 à <75 ans et 1 518 patients (23 %) âgés de 75 ans et plus. L'efficacité s'est avérée semblable chez les patients de moins de 65 ans et chez ceux de 65 ans et plus. Une augmentation du risque de manifestations indésirables a été observée chez les personnes âgées, comparativement aux patients plus jeunes, dans les deux groupes de l'étude. JARDIANCE doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés atteints de MRC en raison du risque de déplétion volémique et d'hypotension.

2 CONTRE-INDICATIONS

- L'utilisation de JARDIANCE est contre-indiquée chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Acidocétose

- Des cas d'acidocétose, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation d'urgence, ont été signalés après la commercialisation du produit et dans le cadre d'essais cliniques chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 (DST2) traités par JARDIANCE et d'autres inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2). Des cas d'acidocétose mortels ont été signalés chez des patients atteints de DST2 qui prenaient JARDIANCE. Certains de ces cas étaient atypiques avec des valeurs glycémiques inférieures à 13,9 mmol/L (250 mg/dL). Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Acidocétose](#).
- Des cas d'acidocétose ont également été signalés chez des patients non atteints de DST2 qui prenaient JARDIANCE.
- Il faut envisager la possibilité d'une acidocétose en présence de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleur abdominale, soif excessive, difficulté à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. Si ces symptômes se manifestent, et ce, peu importe les valeurs glycémiques, le traitement par JARDIANCE doit être **interrompu immédiatement** et les patients doivent être évalués immédiatement afin de détecter la présence

d'acidocétose.

- JARDIANCE ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose ou chez les patients présentant des antécédents d'acidocétose.
- JARDIANCE n'est pas indiqué chez les patients atteints de diabète de type 1 et, par conséquent, ne doit pas être utilisé chez ces patients.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- JARDIANCE peut être pris à toute heure de la journée avec ou sans nourriture.
- La fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration du traitement par JARDIANCE et régulièrement par la suite. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#).
- Il faut évaluer le statut volémique et, au besoin, corriger la déplétion volémique avant l'instauration du traitement par JARDIANCE. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#).
- **Utilisation concomitante avec une insuline ou un sécrétagogue de l'insuline (p. ex., sulfonylurée) :** Lorsque JARDIANCE est utilisé en traitement d'appoint à une insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline, une dose moins élevée d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Utilisation en association avec des médicaments connus pour causer une hypoglycémie](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).
- **Interruption temporaire en cas d'une intervention chirurgicale :** Le traitement par JARDIANCE doit être interrompu pendant au moins 3 jours, dans la mesure du possible, avant une intervention chirurgicale majeure ou une intervention associée à un jeûne prolongé. Il faut surveiller l'apparition d'acidocétose pendant la période postopératoire. Il faut également s'assurer que les facteurs de risque d'acidocétose ont été éliminés et que le patient est stable sur le plan clinique et qu'il a recommencé à manger avant d'envisager la reprise du traitement par JARDIANCE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Considérations relatives à l'interruption du traitement](#)).
- **Diurétiques :** Il faut faire preuve de prudence lorsque JARDIANCE est utilisé en concomitance avec des diurétiques, particulièrement les diurétiques de l'anse, en raison du risque accru d'effets indésirables causés par une déplétion volémique (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Interactions pharmacodynamiques, Diurétiques](#)).
- Les patients hospitalisés en raison d'insuffisance cardiaque aiguë (insuffisance cardiaque chronique *de novo* ou décompensée) doivent être adéquatement stabilisés et doivent recevoir des traitements pour l'insuffisance cardiaque conformes aux lignes directrices cliniques.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Diabète sucré de type 2 (DST2)

Pour améliorer l'équilibre glycémique, la dose initiale recommandée de JARDIANCE est de 10 mg prise

par voie orale une fois par jour. La dose de JARDIANCE peut être portée à 25 mg une fois par jour chez les patients qui tolèrent la dose de 10 mg une fois par jour dont le DFGe est ≥ 30 mL/min/1,73 m² chez qui une maîtrise additionnelle de la glycémie est nécessaire.

Pour réduire l'incidence de décès d'origine cardiovasculaire chez les patients atteints de DST2 et d'une maladie cardiovasculaire établie, la dose recommandée de JARDIANCE est de 10 mg prise par voie orale une fois par jour.

Insuffisance cardiaque (IC)

La dose recommandée de JARDIANCE est de 10 mg prise par voie orale une fois par jour.

Maladie rénale chronique (MRC)

La dose recommandée de JARDIANCE est de 10 mg prise par voie orale une fois par jour.

Considérations pour les populations particulières

Insuffisance rénale : L'efficacité de JARDIANCE à abaisser la glycémie dépend de la fonction rénale et diminue au fur et à mesure que la fonction rénale diminue.

- Si le DFGe diminue en dessous de 30 mL/min/1,73 m², la dose recommandée de JARDIANCE est limitée à 10 mg et un traitement hypoglycémiant additionnel doit être envisagé, au besoin. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#).
- JARDIANCE à 10 mg peut être utilisé indépendamment de la fonction rénale. Les essais menés avec JARDIANCE portant sur l'efficacité et l'innocuité ne comprenaient aucun patient adulte dont le DFGe était inférieur à 20 mL/min/1,73 m² ou sous dialyse. En raison de l'expérience limitée, il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement par JARDIANCE chez les patients sous dialyse. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#).

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique de JARDIANCE n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'exposition à JARDIANCE est accrue chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. Voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance hépatique](#).

L'expérience auprès de patients présentant une insuffisance hépatique grave étant limitée, l'utilisation de JARDIANCE n'est pas recommandée chez ces patients.

Enfants (<18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de JARDIANCE n'ont pas été établies; par conséquent, une indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Personnes âgées (>65 ans) : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de JARDIANCE en fonction de l'âge, mais la fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en considération. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

4.4 Administration

Les comprimés JARDIANCE doivent être pris entiers et ne doivent pas être coupés ou divisés.

4.5 Dose omise

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que l'oubli est constaté. Il ne faut pas prendre deux doses de JARDIANCE le même jour.

5 SURDOSAGE

Il est raisonnable de recourir aux mesures de soutien habituelles, par exemple, élimination des substances non absorbées du tube digestif, surveillance clinique et instauration d'un traitement de soutien selon l'état clinique du patient. L'élimination de JARDIANCE par hémodialyse n'a pas fait l'objet d'étude.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés pelliculés de 10 mg ou de 25 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, hydroxypropyl cellulose, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium et talc.

Description

Les comprimés JARDIANCE à 10 mg sont de couleur jaune pâle, ronds, biconvexes, biseautés et pelliculés et portent la mention « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre.

Les comprimés JARDIANCE à 25 mg sont de couleur jaune pâle, ovales, biconvexes et pelliculés et portent la mention « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre.

Emballage

Plaquettes alvéolées de doses unitaires, faites de PVC et d'aluminium et présentées dans des boîtes contenant 1 plaquette de 10 comprimés (échantillon du médecin pour les patients), 3 plaquettes de 10 comprimés ou 9 plaquettes de 10 comprimés (présentation commerciale).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

JARDIANCE n'est pas indiqué chez les patients atteints de diabète de type 1 et ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose.

Cardiovasculaire

Emploi chez les patients présentant un risque de déplétion volémique, d'hypotension et/ou de déséquilibre électrolytique : L'utilisation de JARDIANCE n'est pas recommandée chez les patients qui présentent une déplétion volémique.

En raison de son mode d'action, JARDIANCE cause une diurèse, laquelle peut être associée à une baisse de la tension artérielle. Voir [10.1 Mode d'action](#).

La prudence s'impose chez les patients pour qui une chute de la tension artérielle provoquée par l'empagliflozine pourrait poser un risque, tels que les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire connue, les patients prenant des antihypertenseurs (en particulier des diurétiques de l'anse), les patients âgés, les patients qui ont une tension artérielle systolique basse ou les patients qui présentent des maladies intercurrentes pouvant causer une déplétion volémique (comme une maladie gastro-intestinale).

Une étroite surveillance de l'état volémique est recommandée. L'arrêt temporaire du traitement par JARDIANCE doit être envisagé chez les patients qui présentent une déplétion volémique et ce, jusqu'à ce que la déplétion soit corrigée. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et tests de laboratoire](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Déplétion volémique et hypotension](#).

Accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Dans l'essai EMPA-REG OUTCOME, JARDIANCE (groupes de traitement par l'empagliflozine à 10 mg et à 25 mg combinés) a été associé à une tendance à un risque accru d'AVC mortel et non mortel non significative comparativement au groupe placebo : RRI 1,18 (IC à 95 % de 0,89 à 1,56). Voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#), [EMPA-REG OUTCOME](#), [AVC](#).

Un lien de causalité entre JARDIANCE et l'AVC n'a pas été établi; toutefois, la prudence est de mise chez les patients présentant un risque élevé d'accidents vasculaires cérébraux.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude sur les effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines n'a été menée. JARDIANCE peut causer des étourdissements ou une sensation de tête légère. Les patients doivent être avisés de prendre des précautions et de ne pas conduire ni faire fonctionner des machines avant de connaître leur réaction au médicament.

Endocrinien/métabolisme

Acidocétose : Des cas d'acidocétose, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation d'urgence, ont été signalés après la commercialisation du produit et dans le cadre d'essais cliniques chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 et traités par JARDIANCE ou d'autres inhibiteurs du SGLT-2. Dans certains cas déclarés, le tableau clinique de l'affection était atypique, la glycémie n'affichant qu'une hausse modérée, soit inférieure à 13,9 mmol/L (250 mg/dL). Des cas d'acidocétose mortels ont été signalés chez des patients atteints de diabète sucré qui prenaient JARDIANCE. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Acidocétose](#).

Des cas d'acidocétose, y compris des cas menaçant le pronostic vital et mortels, ont également été identifiés dans des rapports de surveillance après la commercialisation du produit chez des patients atteints de diabète sucré de type 1 qui prenaient des inhibiteurs du SGLT-2, y compris JARDIANCE. L'innocuité et l'efficacité de JARDIANCE chez les patients atteints de diabète de type 1 n'ont pas été

établies. Les données limitées provenant d'essais cliniques semblent suggérer qu'une acidocétose est courante chez les patients atteints de diabète de type 1 traités par des inhibiteurs du SGLT-2.

JARDIANCE n'est pas indiqué chez les patients atteints de diabète de type 1 et, par conséquent, ne doit pas être utilisé chez ces patients. Le diagnostic de diabète sucré de type 2 doit donc être confirmé avant l'instauration du traitement par JARDIANCE.

Des cas d'acidocétose ont également été signalés chez des patients non atteints de DST2 qui prenaient JARDIANCE.

Les patients traités par JARDIANCE qui présentent des signes et des symptômes évoquant une acidose métabolique grave doivent être évalués pour détecter la présence d'acidocétose, et ce, peu importe les valeurs glycémiques, étant donné qu'une acidocétose associée à JARDIANCE peut se manifester même lorsque les valeurs glycémiques sont inférieures à 13,9 mmol/L (250 mg/dL).

Il faut envisager la possibilité d'une acidocétose en présence de symptômes non spécifiques comme les nausées, les vomissements, l'anorexie, une douleur abdominale, une soif excessive, une difficulté à respirer, la confusion, une fatigue inhabituelle ou la somnolence.

Si ces symptômes se manifestent, et ce, peu importe les valeurs glycémiques, le traitement par JARDIANCE doit être immédiatement interrompu, les patients doivent être évalués immédiatement afin de détecter la présence d'acidocétose et un traitement doit être instauré sans tarder.

Lors d'essais cliniques, il a été démontré que les inhibiteurs du SGLT-2 augmentent le taux de cétones dans le sang.

Avant d'instaurer le traitement par JARDIANCE, il faut tenir compte des facteurs dans les antécédents du patient qui peuvent prédisposer à l'acidocétose, y compris une carence insulinaire pancréatique toutes causes confondues, un apport réduit en calories et la consommation abusive d'alcool.

Les situations qui peuvent déclencher une acidocétose pendant le traitement par l'empagliflozine comprennent : régime alimentaire très hypoglycémique (l'association des deux peut augmenter la production de corps cétoniques), patients qui présentent des affections médicales résultant en un apport alimentaire réduit ou déshydratation grave, patients présentant un besoin accru en insuline en raison d'une affection médicale aiguë, chirurgie, consommation abusive d'alcool, patients présentant une faible réserve de cellules bêta fonctionnelles (p. ex., patients atteints de diabète de type 2 avec faible taux de C-peptide ou diabète insulino-dépendant latent chez les adultes), troubles pancréatiques évoquant une carence en insuline (p. ex., diabète de type 1, antécédents de pancréatite ou chirurgie au pancréas), réduction de la dose d'insuline (y compris défaillance de la pompe à insuline) et patients présentant des antécédents d'acidocétose. JARDIANCE doit être utilisé avec prudence dans de tels cas. Une surveillance étroite est nécessaire chez ces patients.

La prudence est de mise quand vient le temps de réduire la dose d'insuline chez les patients qui en ont besoin. Voir [4.1 Considérations posologiques, Utilisation concomitante avec une insuline ou un sécrétagogue de l'insuline \(p. ex., sulfonylurée\)](#).

JARDIANCE ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose ou chez les patients présentant des antécédents d'acidocétose. Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Acidocétose diabétique prolongée

L'acidocétose diabétique peut être prolongée chez certains patients. Dans la majorité des cas de manifestation indésirable signalés après la commercialisation, l'acidocétose avait duré 3 jours ou plus malgré l'interruption du traitement par JARDIANCE et l'instauration du traitement standard de l'acidocétose diabétique.

Considérations relatives à l'interruption du traitement

Interrompre temporairement le traitement par JARDIANCE chez les patients atteints de DST2 hospitalisés en raison d'une intervention chirurgicale majeure, ou qui subiront une chirurgie planifiée, et chez les patients hospitalisés en raison d'une infection grave ou d'une affection médicale aiguë grave. Cesser le traitement par JARDIANCE pendant au moins 3 jours, si possible, avant une chirurgie majeure ou toute intervention associée à un jeûne prolongé lorsque, d'après la pharmacologie du médicament, la majorité de JARDIANCE devrait avoir été éliminée. Il est recommandé de surveiller l'acidocétose chez ces patients, et ce, même si le traitement médicamenteux a été interrompu temporairement ou définitivement. Il faut s'assurer que les facteurs de risque d'acidocétose ont été éliminés avant d'envisager la reprise du traitement par JARDIANCE (voir [4.1 Considérations posologiques, Interruption temporaire en cas d'une intervention chirurgicale](#)).

Il faut renseigner les patients au sujet des signes et des symptômes de l'acidocétose et leur conseiller de cesser de prendre JARDIANCE et d'obtenir immédiatement des soins médicaux si ces signes et symptômes se manifestent.

Utilisation en association avec des médicaments connus pour causer une hypoglycémie : On sait que l'insuline et les sécrétagogues de l'insuline sont susceptibles de causer une hypoglycémie. Dans un essai clinique, l'utilisation de JARDIANCE en association avec un sécrétagogue de l'insuline (p. ex., une sulfonylurée) ou une insuline a été associée à un taux plus élevé d'hypoglycémie par rapport au placebo. Voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Description de certains effets indésirables observés chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 traités pour la maîtrise de leur glycémie, Hypoglycémie](#).

Par conséquent, il peut être nécessaire de diminuer la dose d'insuline ou du sécrétagogue de l'insuline afin de réduire le risque d'hypoglycémie lorsque ces médicaments sont utilisés en association avec JARDIANCE. Voir [4.1 Considérations posologiques, Utilisation concomitante avec une insuline ou un sécrétagogue de l'insuline \(p. ex., sulfonylurée\)](#).

Génito-urinaire

Mycoses génitales : JARDIANCE augmente le risque de mycoses génitales, particulièrement chez les patients ayant des antécédents de telles infections. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Mycoses génitales](#).

Surveiller et traiter au besoin.

Infections des voies urinaires (y compris la septicémie urinaire et la pyélonéphrite) : JARDIANCE augmente le risque d'infections des voies urinaires. Voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Description de certains effets indésirables observés chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 traités pour la maîtrise de leur glycémie, Infections des voies urinaires](#).

Des cas d'infection des voies urinaires grave, y compris de septicémie urinaire et de pyélonéphrite ayant parfois nécessité l'hospitalisation, ont été signalés après la commercialisation chez des patients traités

par des inhibiteurs du SGLT-2, y compris JARDIANCE. Voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#).

Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'infection des voies urinaires et, si indiqué, instaurer promptement un traitement. L'interruption temporaire du traitement par JARDIANCE doit être envisagée chez les patients qui présentent des complications d'une infection des voies urinaires.

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) : Des cas de fasciite nécrosante du périnée (également appelée gangrène de Fournier), une infection nécrosante rare, mais grave et possiblement mortelle nécessitant une intervention chirurgicale urgente, ont été signalés chez des femmes et des hommes atteints de diabète sucré recevant des inhibiteurs du SGLT-2, y compris JARDIANCE. Les issues graves comprenaient, entre autres, l'hospitalisation, de multiples chirurgies et le décès. Voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#).

Les patients traités par JARDIANCE qui présentent une douleur ou une sensibilité au toucher, un érythème, une enflure au niveau de la région génitale ou périnéale, de la fièvre ou un malaise doivent faire l'objet d'une évaluation pour détecter la présence d'une fasciite nécrosante. Si une fasciite nécrosante est soupçonnée, l'utilisation de JARDIANCE doit être interrompue et il faut instaurer sans tarder un traitement (y compris l'utilisation d'antibiotiques à large spectre et le débridement chirurgical, au besoin).

Hématologique

Élévation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite : Les valeurs moyennes du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, ainsi que la fréquence de valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite anormalement élevées, ont augmenté chez les patients traités par JARDIANCE. Voir [8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives, Hématocrite](#).

JARDIANCE doit être utilisé avec prudence chez les patients dont l'hématocrite est élevé.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Des augmentations substantielles des transaminases hépatiques ont été signalées chez les patients traités par l'empagliflozine dans le cadre d'essais cliniques; toutefois, un lien causal avec l'empagliflozine n'a pas été établi. L'utilisation de JARDIANCE n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. Voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance hépatique](#).

Immunitaire

Réactions d'hypersensibilité : JARDIANCE est contre-indiqué chez les patients présentant des antécédents de réaction d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Des réactions graves d'hypersensibilité, y compris des éruptions cutanées, un œdème de Quincke et des urticaires, ont été signalées avec JARDIANCE après la commercialisation du produit. Voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#).

Si une réaction d'hypersensibilité devait survenir, le traitement par JARDIANCE doit être interrompu; le traitement standard de la réaction doit être instauré immédiatement et l'état du patient doit être

surveillé jusqu'à ce que les signes et symptômes se soient résorbés.

Surveillance et tests de laboratoire

Glycémie et taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) : La glycémie et les taux d'HbA1c doivent être mesurés périodiquement afin d'évaluer la réponse au traitement par JARDIANCE.

En raison du mode d'action de JARDIANCE, les patients qui prennent JARDIANCE auront un résultat positif au test de glycosurie. Voir [9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire](#).

Fonction rénale : La fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration du traitement par JARDIANCE et régulièrement par la suite. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#).

La surveillance de la fonction rénale est recommandée avant et après l'instauration de tout médicament concomitant qui pourrait altérer la fonction rénale.

Réduction du volume intravasculaire : L'utilisation de JARDIANCE n'est pas recommandée chez les patients présentant une déplétion volémique. Avant l'instauration du traitement par JARDIANCE, l'état volémique doit être évalué, particulièrement chez les patients à risque, et en présence de maladies intercurrentes pouvant causer une perte liquidienne (p. ex., maladie gastro-intestinale) chez des patients qui prennent déjà JARDIANCE. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#) et [4.1 Considérations posologiques](#).

Une étroite surveillance de l'état volémique de ces patients (p. ex., examen physique, mesures de la tension artérielle et épreuves de laboratoire, y compris dosage de l'hématocrite et des électrolytes sériques, tests de la fonction rénale) est recommandée. L'arrêt temporaire du traitement par JARDIANCE doit être envisagé jusqu'à la correction de la perte liquidienne.

Considérations péri-opératoires

Interrompre temporairement le traitement par JARDIANCE chez les patients atteints de DST2 hospitalisés en raison d'une intervention chirurgicale majeure ou qui subiront une chirurgie planifiée. Il faut s'assurer que les facteurs de risque d'acidocétose ont été éliminés et que le patient est stable sur le plan clinique et qu'il a recommencé à manger avant d'envisager la reprise du traitement par JARDIANCE. La surveillance de l'acidocétose chez ces patients est recommandée (voir [7 MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Considérations relatives à l'interruption du traitement](#) et [4.1 Considérations posologiques, Interruption temporaire en cas d'une intervention chirurgicale](#)).

Rénal

JARDIANCE entraîne la contraction du volume intravasculaire, augmente le taux sérique de créatinine et diminue le DFGe de façon proportionnelle à la dose. L'instauration du traitement par JARDIANCE peut causer des anomalies au niveau de la fonction rénale. Les patients présentant une hypovolémie sont plus sensibles à ces changements. Voir [8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives, Augmentation du taux sérique de créatinine et diminution du DFGe](#).

La fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration du traitement par JARDIANCE et périodiquement par la suite.

Le bienfait hypoglycémiant de JARDIANCE diminue au fur et à mesure que la fonction rénale diminue, mais ne s'est pas avéré significatif sur le plan statistique chez les sujets présentant un DFGe inférieur à

30 mL/min/1,73 m². Voir [14 ÉTUDES CLINIQUES, Utilisation chez des patients atteints de diabète de type 2 et présentant une insuffisance rénale](#).

Les essais menés avec JARDIANCE portant sur l'efficacité et l'innocuité ne comprenaient aucun patient adulte dont le DFGe était inférieur à 20 mL/min/1,73 m² ou sous dialyse. Une fois admis aux essais, les patients n'étaient pas obligés de cesser le traitement en cas d'aggravation du DFGe à moins de 20 mL/min/1,73 m² ou d'entreprendre une dialyse. En raison de l'expérience limitée, il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement par JARDIANCE chez les patients sous dialyse.

L'innocuité et l'efficacité de JARDIANCE n'ont pas été établies chez les patients atteints de maladie rénale polykystique ou chez les patients nécessitant un traitement immunosuppresseur par voie intraveineuse ou plus de 45 mg de prednisonne ou l'équivalent pour le traitement de la maladie rénale ou présentant des antécédents récents (dans les 3 derniers mois) de tels traitements. JARDIANCE n'est pas recommandé pour le traitement de la MRC chez ces patients.

Des cas d'atteinte rénale aiguë, dont certains ont nécessité l'hospitalisation et une dialyse, ont été signalés suivant la commercialisation du produit chez des patients ayant reçu des inhibiteurs du SGLT-2. Avant d'instaurer un traitement par JARDIANCE, il faut tenir compte des facteurs qui peuvent prédisposer les patients à une atteinte rénale aiguë, y compris l'hypovolémie, l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance cardiaque congestive et les médicaments concomitants (diurétiques, inhibiteurs de l'ECA, ARA, AINS). Il faut envisager l'interruption temporaire du traitement par JARDIANCE en présence de toute situation de consommation orale réduite (telle qu'une maladie aiguë ou le jeûne) ou de perte de liquides (telle qu'une maladie gastro-intestinale ou une exposition excessive à la chaleur); il faut surveiller l'apparition de tout signe et symptôme d'atteinte rénale aiguë chez ces patients. En cas d'atteinte rénale aiguë, l'utilisation de JARDIANCE doit être interrompue immédiatement et un traitement doit être instauré.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

JARDIANCE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, les données sur son utilisation chez les femmes enceintes étant limitées. En cas de grossesse, il faut mettre fin au traitement par JARDIANCE. D'après les résultats d'études menées chez des animaux, les inhibiteurs du SGLT-2 peuvent nuire au développement et à la maturation des reins. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

7.1.2 Femmes qui allaitent

JARDIANCE ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Il n'existe pas de données sur l'excrétion de JARDIANCE dans le lait maternel humain. Les données d'études menées chez des animaux ont démontré que l'empagliflozine est excrétée dans le lait maternel à des taux atteignant jusqu'à cinq fois les taux observés dans le plasma maternel. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Étant donné que la maturation fonctionnelle des reins se poursuit pendant les deux premières années de vie chez l'humain, l'utilisation de JARDIANCE durant l'allaitement pourrait poser un risque pour le développement des reins.

7.1.3 Enfants

Enfants (<18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de JARDIANCE n'ont pas été établies; par conséquent, une indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥65 ans) : JARDIANCE doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés atteints de diabète de type 2. Dans les études cliniques contrôlées, menées à double insu portant sur l'innocuité et l'efficacité de JARDIANCE chez des patients atteints de diabète de type 2 traités pour obtenir une maîtrise de la glycémie, 2 721 (32 %) des patients traités par l'empagliflozine avaient 65 ans et plus, et 491 (6 %), 75 ans et plus.

Comparativement aux patients plus jeunes, les patients âgés atteints de diabète de type 2 traités pour obtenir une maîtrise de la glycémie avec JARDIANCE présentaient un risque plus élevé de réactions indésirables liées aux infections urinaires, ce risque étant encore plus élevé chez les patients de 75 ans et plus. Les patients de ≥75 ans prenant JARDIANCE présentaient un risque accru de réactions indésirables liées à la déplétion volémique. On s'attend à ce que JARDIANCE ait une efficacité antihyperglycémique réduite chez les patients âgés, car ces derniers sont plus susceptibles de présenter une fonction rénale diminuée. JARDIANCE devrait donc être utilisé avec prudence chez ces patients. Voir [1.2 Personnes âgées](#), [4.1 Considérations posologiques](#).

Dans l'étude EMPEROR-Reduced, 2 312 (62 %) des patients traités présentant une ICFe étaient âgés de 65 ans et plus. Dans l'étude EMPEROR-Preserved, 4 786 (80 %) des patients traités présentant une ICFe étaient âgés de 65 ans et plus. L'innocuité et l'efficacité étaient similaires dans les deux études chez les patients âgés de 65 ans et moins et chez ceux de plus de 65 ans.

L'étude EMPA-KIDNEY comprenait 2 089 patients (32 %) âgés de 65 à <75 ans et 1 518 patients (23 %) âgés de 75 ans et plus. L'efficacité s'est avérée semblable chez les patients de moins de 65 ans et chez ceux de 65 ans et plus. Une augmentation du risque de manifestations indésirables a été observée chez les personnes âgées, comparativement aux patients plus jeunes, dans les deux groupes de l'étude. JARDIANCE doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés atteints de MRC en raison du risque de déplétion volémique et d'hypotension.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Diabète sucré de type 2 (DST2)

Au total, 10 004 patients atteints de diabète de type 2 ont reçu JARDIANCE dans le cadre d'études cliniques visant à évaluer l'efficacité de JARDIANCE, utilisé seul ou en association avec d'autres antidiabétiques.

Sur les 2 971 patients qui ont participé aux essais de 18 à 24 semaines à double insu et contrôlés par placebo, 995 ont reçu le placebo, 999 ont reçu JARDIANCE à 10 mg, et 977 ont reçu JARDIANCE à 25 mg.

Dans ces essais, la fréquence des effets indésirables ayant motivé l'abandon du traitement était similaire pour les groupes de traitement par placebo (5,3 %), JARDIANCE à 10 mg (4,8 %) et JARDIANCE à 25 mg

(4,9 %).

La réaction indésirable au médicament la plus courante était l'hypoglycémie. La fréquence de celle-ci variait selon le traitement de fond utilisé dans chaque étude. Dans l'ensemble, la fréquence des effets indésirables avec JARDIANCE et la fréquence des effets indésirables ayant motivé l'abandon du traitement par JARDIANCE étaient similaires à celles du placebo.

Insuffisance cardiaque (IC)

Dans l'étude EMPEROR-Reduced, 3 730 patients présentant une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite ont été traités par l'empagliflozine à 10 mg ou un placebo. Dans l'étude EMPEROR-Preserved, 5 985 patients présentant une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée ont été traités par l'empagliflozine à 10 mg ou un placebo. Environ la moitié de ces patients étaient atteints de diabète sucré de type 2.

Les réactions indésirables les plus courantes (≥ 2 % des patients sous JARDIANCE), selon les données regroupées des études EMPEROR, survenues à une incidence plus élevée dans le groupe sous JARDIANCE comparativement au groupe placebo (incidence ≥ 1 % plus élevée) étaient l'hypotension (empagliflozine à 10 mg : 7,5 %; placebo : 6,3 %) et l'infection des voies urinaires (empagliflozine à 10 mg : 6,3 %; placebo : 5,2 %).

Aucune nouvelle réaction indésirable n'a été identifiée dans le cadre des études sur l'insuffisance cardiaque EMPEROR.

L'essai EMPULSE portait sur l'instauration à l'hôpital du traitement par JARDIANCE à 10 mg chez des patients hospitalisés en raison d'insuffisance cardiaque aiguë (*de novo* ou insuffisance cardiaque chronique décompensée), indépendamment de la fraction d'éjection, après la stabilisation de l'état des patients.

Le profil d'innocuité correspondait à l'innocuité connue de JARDIANCE chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Maladie rénale chronique

L'étude EMPA-KIDNEY comprenait des patients atteints d'une maladie rénale chronique (N=6 609) traités par l'empagliflozine à 10 mg ou un placebo. Environ 44 % des patients étaient atteints de diabète sucré de type 2.

Le profil d'innocuité global de JARDIANCE était généralement similaire dans toutes les indications étudiées.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

JARDIANCE a été évalué dans le cadre d'essais cliniques menés auprès de patients atteints de diabète sucré de type 2, de patients présentant une insuffisance cardiaque (ICFcr et ICFep) et de patients présentant une maladie rénale chronique. Le profil d'innocuité global de JARDIANCE était généralement similaire dans toutes les indications étudiées. Une acidocétose a été observée chez des patients avec ou sans DST2.

Essais cliniques chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 traités pour la maîtrise de leur glycémie

Le [Tableau 2](#) présente les effets indésirables, sans égard à la cause, survenus chez ≥ 1 % des patients recevant JARDIANCE et plus souvent que dans le groupe placebo (à l'exception de l'hypoglycémie) qui ont été recensés dans l'ensemble des cinq essais cliniques de 24 semaines contrôlés par placebo et dans l'étude de 18 semaines contrôlée par placebo et portant sur le traitement d'appoint à l'insuline.

Tableau 2 : Effets indésirables déclarés chez ≥ 1 % des patients atteints de diabète sucré de type 2 traités par JARDIANCE et à une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo

Organe ou système Terme privilégié	JARDIANCE 10 mg n=999 N (%)	JARDIANCE 25 mg n=977 N (%)	Placebo n=995 N (%)
Troubles gastro-intestinaux			
Nausée	23 (2,3)	11 (1,1)	14 (1,4)
Constipation	14 (1,4)	8 (0,8)	12 (1,2)
Mal de dents	10 (1,0)	3 (0,3)	5 (0,5)
Bouche sèche	3 (0,3)	10 (1,0)	1 (0,1)
Troubles généraux et réactions au site d'administration			
Fatigue	19 (1,9)	6 (0,6)	11 (1,1)
Soif	15 (1,5)	12 (1,2)	0 (0)
Infections et infestations			
Infection des voies urinaires	82 (8,2)	60 (6,1)	58 (5,8)
Infection des voies respiratoires supérieures	31 (3,1)	39 (4,0)	38 (3,8)
Infection vaginale ¹	6 (1,4)	4 (1,0)	2 (0,4)
Bronchite	13 (1,3)	9 (0,9)	10 (1,0)
Gastro-entérite	13 (1,3)	10 (1,0)	9 (0,9)
Sinusite	11 (1,1)	9 (0,9)	7 (0,7)
Candidose vulvovaginale ¹	5 (1,1)	3 (0,7)	0 (0)
Mycose vulvovaginale ¹	4 (0,9)	7 (1,7)	0 (0)
Grippe	9 (0,9)	12 (1,2)	11 (1,1)

Organe ou système Terme privilégié	JARDIANCE 10 mg n=999 N (%)	JARDIANCE 25 mg n=977 N (%)	Placebo n=995 N (%)
Vulvite ¹	0 (0)	5 (1,2)	0 (0)
Examens			
Perte de poids	5 (0,5)	14 (1,4)	2 (0,2)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hypoglycémie	78 (7,8)	79 (8,1)	61 (6,1)
Dyslipidémie	39 (3,9)	28 (2,9)	34 (3,4)
Hyperlipidémie	8 (0,8)	12 (1,2)	8 (0,8)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Arthralgie	24 (2,4)	22 (2,3)	22 (2,2)
Spasmes musculaires	9 (0,9)	10 (1,0)	7 (0,7)
Troubles rénaux et urinaires			
Pollakiurie	19 (1,9)	15 (1,5)	5 (0,5)
Polyurie	14 (1,4)	10 (1,0)	1 (0,1)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins			
Balanoposthite ²	7 (1,3)	1 (0,2)	0 (0)
Prurit vulvovaginal ¹	11 (2,5)	8 (1,9)	3 (0,6)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Toux	14 (1,4)	12 (1,2)	11 (1,1)

¹ Pourcentages calculés avec le nombre de femmes dans chaque groupe comme dénominateur : placebo (n=481), JARDIANCE à 10 mg (n=443), JARDIANCE à 25 mg (n=420)

² Pourcentages calculés avec le nombre d'hommes dans chaque groupe comme dénominateur : placebo (n=514), JARDIANCE à 10 mg (n=556), JARDIANCE à 25 mg (n=557)

Tableau 3 : Effet indésirable grave et/ou inattendu signalé à une fréquence plus élevée qu'avec le placebo pendant le traitement par JARDIANCE dans le cadre de l'essai EMPA-REG OUTCOME

Organe ou système/Terme privilégié MedDRA	JARDIANCE à 10 mg N=2 345 n (%)	JARDIANCE à 25 mg N=2 342 n (%)	Placebo N=2 333 n (%)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané			
Éruption cutanée	43 (1,8)	53 (2,3)	34 (1,5)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Ostéoporose ^a	25 (1,1)	16 (0,7)	13 (0,6)
Infections et infestations			
Septicémie urinaire	6 (0,3)	11 (0,5)	3 (0,1)
Pyélonéphrite	3 (0,1)	10 (0,4)	4 (0,2)
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris les kystes et les polypes)			
Néoplasme au pancréas malin ^{a,b}	6 (0,3)	6 (0,3)	2 (0,1)
Troubles hépatobiliaires			
Hépatomégalie	5 (0,2)	4 (0,2)	2 (0,1)
Troubles vasculaires			
Thrombose veineuse profonde	3 (0,1)	10 (0,4)	5 (0,2)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Acidocétose diabétique ^a	3 (0,1)	1 (0,04)	1 (0,04)

a) Selon un regroupement de termes

b) Jusqu'à la fin de l'essai

Description de certains effets indésirables observés chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 traités pour la maîtrise de leur glycémie

Hypoglycémie : La fréquence de l'hypoglycémie variait selon le type de traitement de fond utilisé dans chaque étude (voir [Tableau 4](#)). L'incidence d'hypoglycémie était plus élevée lorsque JARDIANCE était utilisé avec une insuline ou une sulfonurée. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#).

Tableau 4 : Incidence d'hypoglycémie générale^a et grave^b dans les études cliniques contrôlées par placebo

Monothérapie (24 semaines)			
	Placebo (n=229)	JARDIANCE à 10 mg (n=224)	JARDIANCE à 25 mg (n=223)
Générale (%)	0,4	0,4	0,4
Grave (%)	0	0	0
Traitement de fond avec la metformine (24 semaines)			
	Placebo + metformine (n=206)	JARDIANCE à 10 mg + metformine (n=217)	JARDIANCE à 25 mg + metformine (n=214)
Générale (%)	0,5	1,8	1,4
Grave (%)	0	0	0
Traitement de fond avec la metformine + sulfonylurée (24 semaines)			
	Placebo (n=225)	JARDIANCE à 10 mg + metformine + sulfonylurée (n=224)	JARDIANCE à 25 mg + metformine + sulfonylurée (n=217)
Générale (%)	8,4	16,1	11,5
Grave (%)	0	0	0
Traitement de fond avec la pioglitazone ± metformine (24 semaines)			
	Placebo (n=165)	JARDIANCE à 10 mg + pioglitazone ± metformine (n=165)	JARDIANCE à 25 mg + pioglitazone ± metformine (n=168)
Générale (%)	1,8	1,2	2,4
Grave (%)	0	0	0
En association avec des IQM* d'insuline (18 semaines)			
	Placebo (n=53)	JARDIANCE à 10 mg (n=58)	JARDIANCE à 25 mg (n=52)
Générale (%)	30,2	41,4	40,4
Grave (%)	0	1,7	0
En association avec des IQM d'insuline + metformine (18 semaines)			
	Placebo (n=135)	JARDIANCE à 10 mg (n=128)	JARDIANCE à 25 mg (n=137)

Générale (%)	40	39,1	41,6
Grave (%)	0,7	0	0,7
Patients à risque élevé d'événements cardiovasculaires (essai EMPA-REG OUTCOME)			
	Placebo (n=2 333)	JARDIANCE à 10 mg (n=2 345)	JARDIANCE à 25 mg (n=2 342)
Générale (%)	27,9	28,0	27,6
Grave (%)	1,5	1,4	1,3
En association avec la metformine et la linagliptine (24 semaines)			
	Placebo (n=110)	JARDIANCE à 10 mg (n=112)	JARDIANCE à 25 mg (n=110)
Générale (%)	0,9	0,0	2,7
Grave (%)	0,0	0,0	0,9

^a Hypoglycémie générale : glycémie plasmatique ou capillaire inférieure ou égale à 3,89 mmol/L

^b Hypoglycémie grave : assistance requise, peu importe la mesure de la glycémie

* IQM : injections quotidiennes multiples

Mycoses génitales : Dans une analyse des données groupées des cinq essais cliniques de 24 semaines contrôlés par placebo et de l'étude de 18 semaines contrôlée par placebo portant sur le traitement d'appoint à l'insuline, les cas de candidose vaginale, de vulvovaginite, de balanite et d'autres infections génitales étaient plus fréquents dans les groupes JARDIANCE à 10 mg (4,1 %) et à 25 mg (3,7 %) que dans le groupe placebo (0,9 %). Les patients ayant des antécédents d'infections génitales étaient plus prédisposés à ces réactions.

Les infections génitales étaient plus fréquentes chez les femmes (JARDIANCE à 10 mg : 5,4 %; JARDIANCE à 25 mg : 6,4 %; placebo : 1,5 %) que chez les hommes (JARDIANCE à 10 mg : 3,1 %; JARDIANCE à 25 mg : 1,6 %; placebo : 0,4 %). Dans les groupes JARDIANCE à 10 mg et à 25 mg, 0,2 % des patients ont abandonné l'étude en raison d'infections génitales, par rapport à 0 % dans le groupe placebo.

Dans l'essai EMPA-REG OUTCOME, des infections génitales ont été signalées plus fréquemment chez les patients traités par JARDIANCE comparativement au placebo et plus souvent chez les femmes (9,2 %, 10,8 % et 2,6 % pour JARDIANCE à 10 mg, à 25 mg ou le placebo, respectivement) que chez les hommes (5,4 %, 4,6 % et 1,5 % pour JARDIANCE à 10 mg, à 25 mg ou le placebo, respectivement).

Les cas de phimosis étaient plus fréquents chez les patients traités par JARDIANCE à 10 mg (moins de 0,1 %) et JARDIANCE à 25 mg (0,1 %) que dans le groupe placebo (0 %) dans les essais regroupés contrôlés par placebo d'une durée de 24 semaines. Dans le sous-groupe de patients masculins dans le cadre de l'essai EMPA-REG OUTCOME, l'incidence de phimosis déclarée était de 0,3 % dans le groupe empagliflozine à 10 mg, de 0,8 % dans le groupe empagliflozine à 25 mg et de 0,2 % dans le groupe placebo.

Augmentation des mictions : Dans le cadre de cinq essais cliniques contrôlés par placebo, des réactions indésirables liées à l'augmentation des mictions (p. ex., polyurie, pollakiurie et nycturie) ont été déclarées par 3,4 %, 3,2 % et 1,0 % des patients dans les groupes JARDIANCE à 10 mg, JARDIANCE à

25 mg et placebo, respectivement. Des cas de nycturie ont été signalés par 0,3 %, 0,8 % et 0,4 % des patients traités par JARDIANCE à 10 mg, JARDIANCE à 25 mg et placebo, respectivement.

Infections des voies urinaires : Dans une analyse des données groupées des cinq essais cliniques de 24 semaines contrôlés par placebo et de l'étude de 18 semaines contrôlée par placebo et portant sur le traitement d'appoint à l'insuline, des infections urinaires (p. ex., infection des voies urinaires, bactériurie asymptomatique et cystite) sont survenues chez 9,3 %, 7,6 % et 7,6 % des patients des groupes JARDIANCE à 10 mg, JARDIANCE à 25 mg et placebo, respectivement. Les patients ayant des antécédents d'infections urinaires chroniques ou récurrentes étaient plus susceptibles à ces réactions.

Les infections urinaires étaient plus fréquentes chez les femmes (18,3 % et 15,5 % pour JARDIANCE à 10 mg et à 25 mg, respectivement; 12,5 % pour le placebo) que chez les hommes (2,2 % et 1,6 % pour JARDIANCE à 10 mg et à 25 mg, respectivement; 3,1 % pour le placebo). L'incidence de pyélonéphrite et de septicémie urinaire était inférieure à 0,1 % chez les patients traités par JARDIANCE et semblable à celle observée dans le groupe placebo.

Chez les patients âgés traités par JARDIANCE, l'incidence d'infections urinaires était plus élevée, par rapport au groupe placebo, que chez les patients plus jeunes. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaire](#).

Dans l'essai EMPA-REG OUTCOME, l'incidence de septicémie urinaire était plus élevée dans les groupes traités par l'empagliflozine que dans le groupe placebo (0,3 % pour l'empagliflozine à 10 mg, 0,5 % pour l'empagliflozine à 25 mg et 0,1 % pour le placebo).

Déplétion volémique et hypotension : Des effets indésirables liés à une déplétion volémique (y compris les termes prédéfinis suivants : baisse de la tension artérielle [ambulatoire], baisse de la tension artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) ont été déclarés chez 0,5 %, 0,3 % et 0,3 % des patients traités par JARDIANCE à 10 mg, JARDIANCE à 25 mg et placebo, respectivement.

L'incidence de déplétion volémique était plus élevée chez les patients de ≥ 75 ans; des effets indésirables ont été déclarés chez 2,3 %, 4,4 % et 2,1 % des patients des groupes JARDIANCE à 10 mg, JARDIANCE à 25 mg et placebo, respectivement.

Augmentation du taux sanguin de créatinine et diminution du débit de filtration glomérulaire : Dans le cadre d'études à double insu contrôlées par placebo d'une durée maximale de 76 semaines, des augmentations du taux de créatinine (changement moyen par rapport à la valeur initiale après 12 semaines : empagliflozine à 10 mg = 0,02 mg/dL; empagliflozine à 25 mg = 0,01 mg/dL) et des diminutions du débit de filtration glomérulaire estimé (changement moyen par rapport à la valeur initiale après 12 semaines : empagliflozine à 10 mg = $-1,34 \text{ mL/min/1,73 m}^2$; empagliflozine à 25 mg = $-1,37 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ont été observées. Ces changements étaient réversibles chez certains patients avec la poursuite du traitement ou après l'interruption du médicament.

Dans le cadre de l'essai EMPA-REG OUTCOME, on a observé une rectification de la diminution du DFGe suivant l'interruption du traitement, ce qui semble suggérer des changements hémodynamiques aigus. Voir [8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives, Augmentation du taux sérique de créatinine et diminution du DFGe](#).

Patients présentant une insuffisance rénale : Dans une étude de 52 semaines, on a comparé JARDIANCE au placebo comme traitement d'appoint au traitement antidiabétique préexistant chez 741 patients atteints de diabète de type 2 et présentant une insuffisance rénale. Voir [14 ÉTUDES CLINIQUES, Utilisation chez des patients atteints de diabète de type 2 et présentant une insuffisance rénale](#).

Les taux d'effets indésirables liés à l'insuffisance rénale, à la déplétion volémique et aux infections urinaires et génitales augmentaient avec la détérioration de la fonction rénale. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#).

L'utilisation de JARDIANCE a été associée à une augmentation du taux sérique de créatinine et à une diminution du DFGe; les variations moyennes des valeurs étant plus marquées chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée au départ (DFGe de 30 à <60 mL/min/1,73 m²). Après 24 semaines, le DFGe des patients présentant une insuffisance rénale modérée accusait une baisse de 3,2 mL/min/1,73 m² dans le groupe empagliflozine à 25 mg par rapport à 0,2 mL/min/1,73 m² dans le groupe placebo. Par rapport aux données groupées provenant de l'ensemble des patients participant aux essais cliniques de 24 semaines, le DFGe affichait une baisse de 1,4 mL/min/1,73 m² et de 0,3 mL/min/1,73 m² dans les groupes empagliflozine à 25 mg et placebo, respectivement.

Acidocétose : Des cas d'acidocétose, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation d'urgence, ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités par JARDIANCE ou d'autres inhibiteurs du SGLT-2. Des cas d'acidocétose mortels ont été signalés chez des patients qui prenaient JARDIANCE. JARDIANCE n'est pas indiqué chez les patients atteints de diabète de type 1 et, par conséquent, ne doit pas être utilisé chez ces patients. Dans certains cas, le tableau clinique de l'affection était atypique, les valeurs glycémiques n'affichant qu'une hausse modérée (<13,9 mmol/L [250 mg/dL]). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#).

Dans l'essai EMPA-REG OUTCOME, des cas d'un effet indésirable grave appelé acidocétose sont survenus à un taux de 0,05/100 patients-années dans le groupe empagliflozine à 10 mg et de 0,02/100 patients-années dans le groupe empagliflozine à 25 mg. Dans le groupe placebo, un cas (0,02/100 patients-années) d'acidocétose non grave a été signalé.

Des cas d'acidocétose ont également été signalés chez des patients non atteints de DST2 qui prenaient JARDIANCE.

Essai clinique mené auprès de patients atteints de maladie rénale chronique (EMPA-KIDNEY)

L'étude EMPA-KIDNEY comprenait des patients atteints de maladie rénale chronique (N=6 609) traités par empagliflozine à 10 mg ou un placebo. Environ 44 % des patients étaient atteints de diabète sucré de type 2. Les manifestations indésirables les plus courantes sous traitement dans le cadre de l'étude EMPA-KIDNEY étaient la goutte (empagliflozine 7,0 % vs placebo 8,0 %) et une atteinte rénale aiguë (empagliflozine 2,8 % vs placebo 3,5 %), lesquelles ont été signalées plus fréquemment chez les patients sous placebo. L'amputation d'un membre inférieur jusqu'à la visite de suivi finale a été signalée chez 28 (0,8 %) patients du groupe sous empagliflozine et 19 (0,6 %) patients du groupe placebo; l'amputation d'orteils était le type d'amputation le plus couramment signalé dans les deux groupes.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (<1 %)^a

Infections et infestations : Balanite, balanite à *Candida*, candidurie, candidose génitale, infection génitale, mycose génitale, infection génito-urinaire, infection pénienne, pyélonéphrite, abcès au scrotum, infection bactérienne des voies urinaires, mycose urogénitale, septicémie urinaire, vaginite bactérienne, vulvovaginite.

Examens : Baisse de la glycémie, augmentation du taux sanguin de créatinine, diminution du débit de filtration glomérulaire, augmentation de l'hématocrite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Déshydratation, hypovolémie.

Troubles rénaux et urinaires : Nycturie, oligurie, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, dysurie.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Prurit.

Troubles vasculaires : Hypotension, hypotension orthostatique.

^a Les réactions indésirables au médicament ont été déterminées d'après une évaluation complète de la vraisemblance biologique, du mode d'action, du lien entre la dose et le taux d'incidence, du délai avant l'apparition, de la gravité et de l'uniformité des constatations dans l'ensemble des études cliniques pivots de phase III.

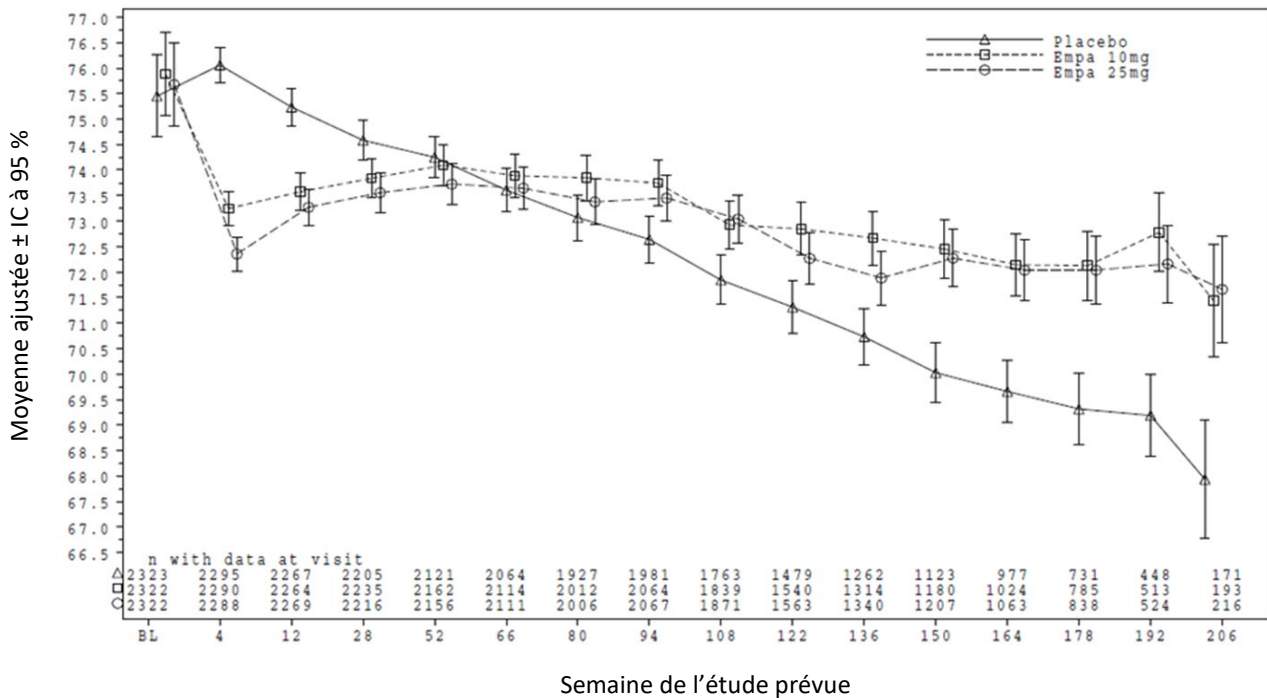
8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Augmentation du taux sérique de créatinine et diminution du DFGe : Dans une analyse des données groupées de quatre essais contrôlés par placebo, la variation moyenne par rapport à la valeur initiale du DFGe (mL/min/1,73 m²) à la semaine 24 était de -0,55 pour JARDIANCE à 10 mg, de -1,41 pour JARDIANCE à 25 mg et de -0,32 pour le placebo. La variation moyenne par rapport à la valeur initiale du taux de créatinine (µmol/L) était de 0,66 pour JARDIANCE à 10 mg, de 1,28 pour JARDIANCE à 25 mg et de 0,35 pour le placebo.

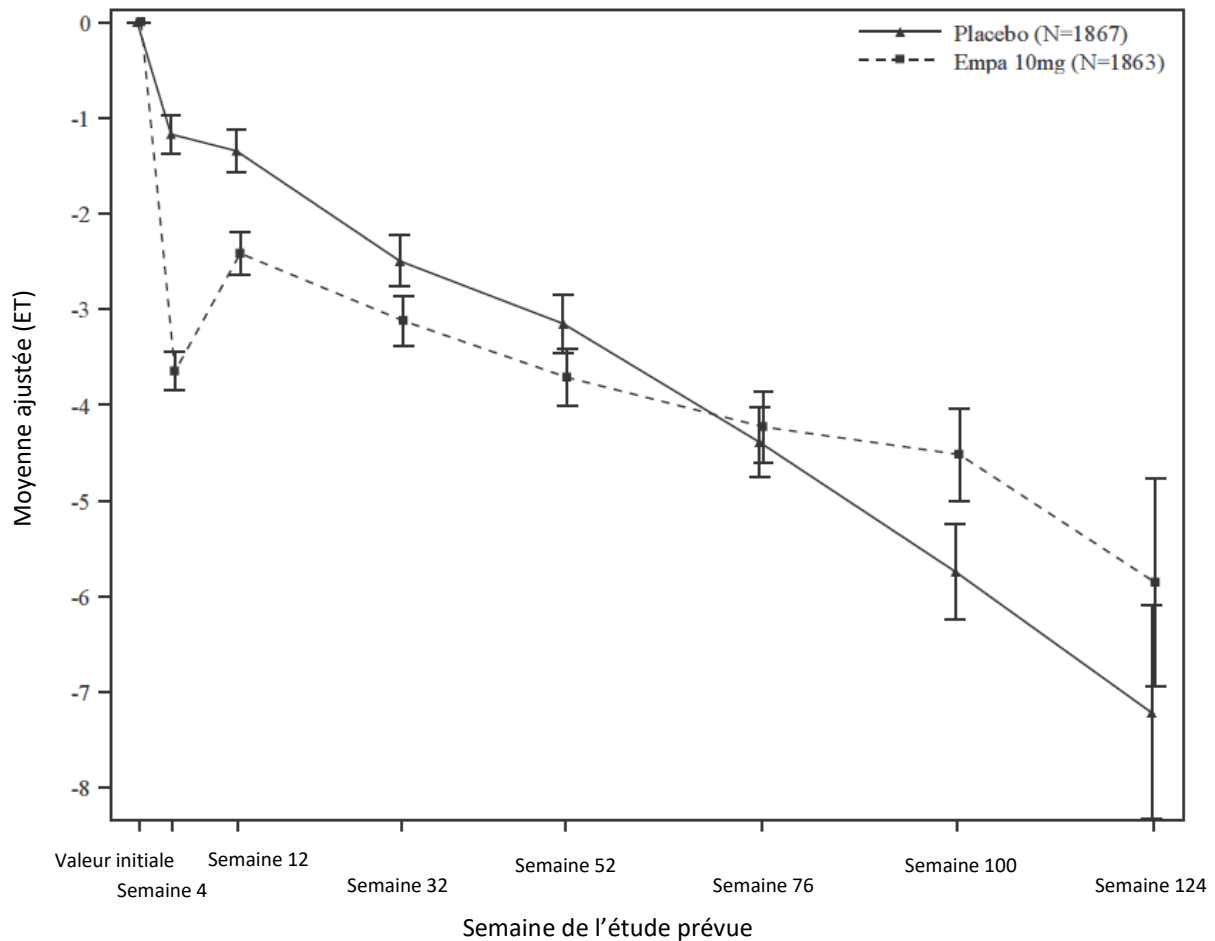
Dans le cadre de l'essai EMPA-REG OUTCOME, on a observé initialement une baisse du DFGe moyen dans les groupes JARDIANCE à 10 mg et à 25 mg, laquelle s'est ensuite stabilisée alors que le DFGe moyen dans le groupe placebo a montré une diminution progressive (voir [Figure 1](#)).

Figure 1 : Graphique du profil dans le temps du DFGe moyen corrigé, doses d'empagliflozine individuelles vs placebo dans l'essai EMPA-REG OUTCOME



Au cours du traitement dans l'essai EMPEROR-Reduced, le groupe JARDIANCE a présenté une diminution initiale du DFGe à la semaine 4, laquelle avait partiellement été rétablie à la semaine 12. Par la suite, un déclin plus lent du DFGe a été observé dans le groupe JARDIANCE par rapport au groupe placebo (voir la [Figure 2](#)).

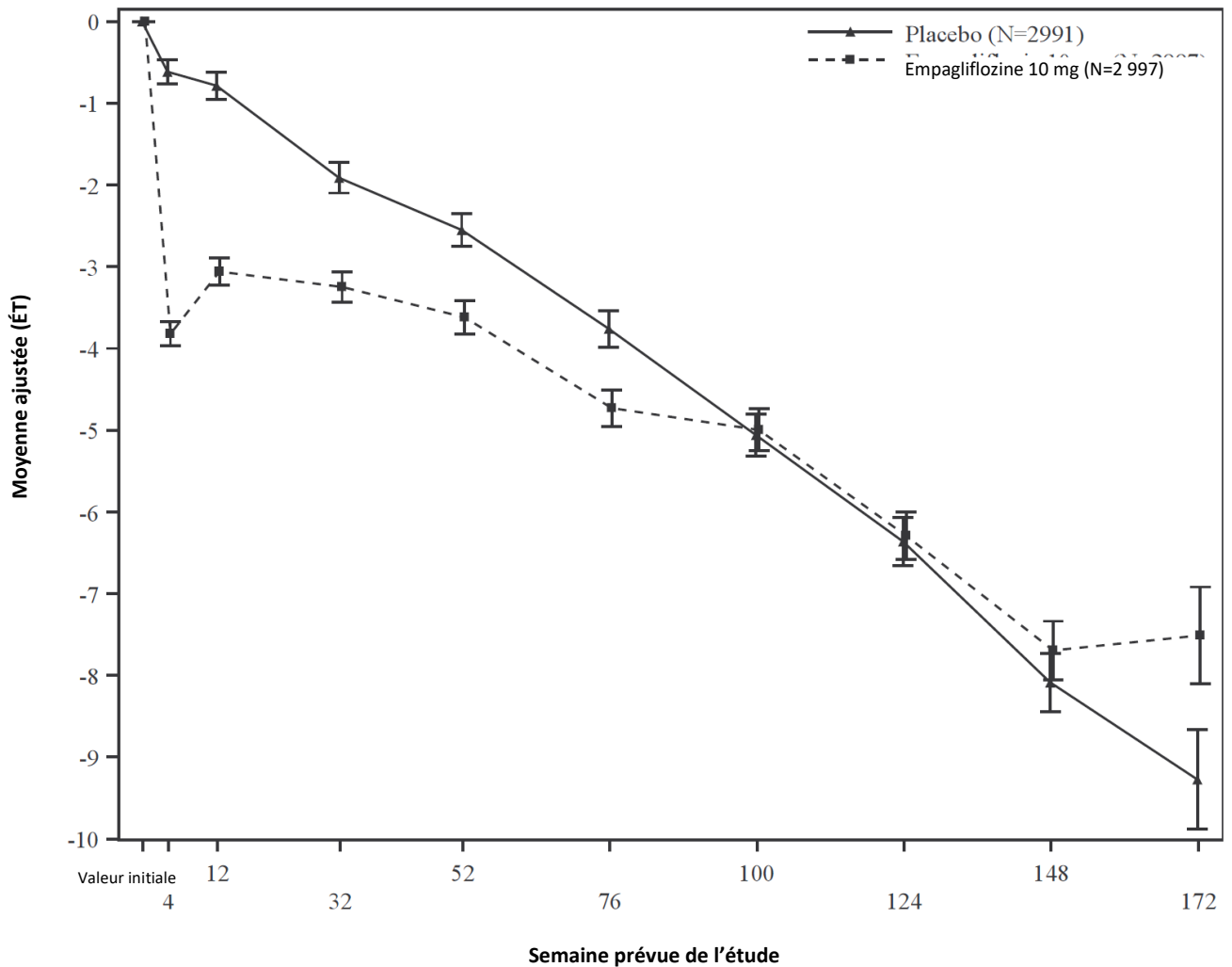
Figure 2 : Variation du DFGe au fil du temps* dans l'essai EMPEROR-Reduced



*Résultats pour le DFGe (CKD-EPI) MMRM (mL/min/1,73 m²) au fil du temps - ensemble traité. Nombre de patients ayant fourni des données à divers moments (placebo, empagliflozine) : à la semaine 4 (1 788, 1 802); à la semaine 12 (1 729, 1 756); à la semaine 32 (1 563, 1 614); à la semaine 52 (1 211, 1 228); à la semaine 76 (801, 805); à la semaine 100 (359, 386) et à la semaine 124 (86, 91).

Durant le traitement dans le cadre de l'essai EMPEROR-Preserved, le groupe JARDIANCE a présenté une diminution initiale du DFGe à la semaine 4, qui était partiellement rétablie à la semaine 12. Par la suite, une détérioration plus lente du DFGe a été observée dans le groupe JARDIANCE par rapport au groupe placebo (voir la [Figure 3](#)).

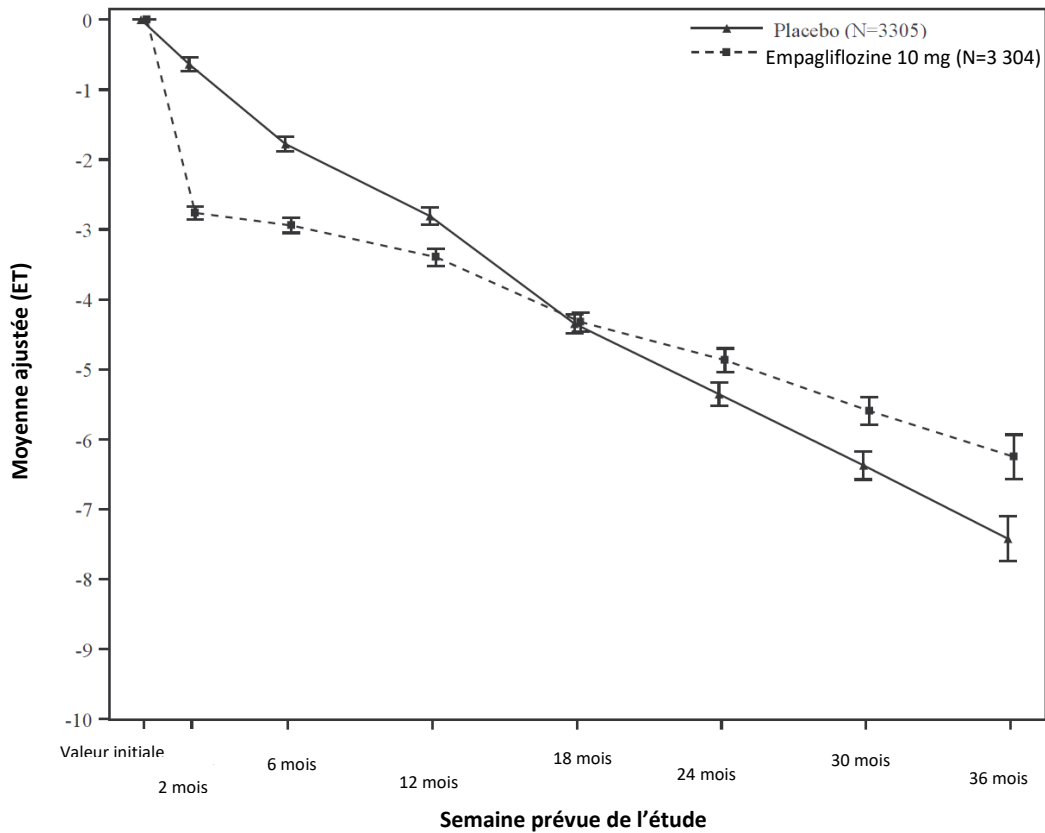
Figure 3 : Variation du DFGe au fil du temps* - EMPEROR-Preserved



*DFGe (CKD-EPI) (mL/min/1,73 m²) au fil du temps (Résultats MMRM) – ensemble des sujets randomisés. Le nombre de patients pour lesquels il existait des données à divers points dans le temps (placebo, empagliflozine) était de : à la semaine 4 (2 910, 2 931); à la semaine 12 (2 820, 2 854); à la semaine 32 (2 590, 2 629); à la semaine 52 (2 457, 2 474); à la semaine 76 (2 123, 2 114); à la semaine 100 (1 548, 1 550); à la semaine 124 (1 091, 1 122), à la semaine 148 (695, 686), à la semaine 172 (231, 243).

Dans le cadre de l'étude EMPA-KIDNEY, on a observé une diminution initiale du DFGe au 2^e mois dans le groupe sous JARDIANCE; la variation moyenne corrigée par rapport à la valeur initiale (modèle mixte avec mesures répétées [résultats MMRM]) était de -2,76 mL/min/1,73 m² (IC à 95 % : -2,95, -2,58) comparativement à -0,64 (IC à 95 % : -0,82, -0,45) dans le groupe du placebo. Suite à la diminution initiale, un déclin plus lent du DFGe a été observé avec JARDIANCE comparativement au placebo (voir [Figure 4](#)).

Figure 4 : Variation du DFGe au fil du temps* - EMPA-KIDNEY



*DFGe (CKD-EPI) (mL/min/1,73 m²) au fil du temps (Résultats MMRM) – ensemble des sujets randomisés. Le nombre de patients pour lesquels il existait des données aux points dans le temps déterminés (placebo, empagliflozine) était de : valeur initiale (3 184, 3 190), 2 mois (2 911, 2 875), 6 mois (2 861, 2 809), 12 mois (2 821, 2 820), 18 mois (2 621, 2 605), 24 mois (1 723, 1 752), 30 mois (1 204, 1 239), 36 mois (293, 298).

Électrolytes : Les variations suivantes des taux sériques d'électrolytes par rapport aux valeurs initiales, significatives sur le plan statistique, ont été observées pendant le traitement par JARDIANCE dans l'essai EMPA-REG OUTCOME (voir [Tableau 5](#)).

Tableau 5 : Variations moyennes par rapport aux valeurs initiales des taux d'électrolytes ajustées en fonction du placebo à la semaine 12 dans l'essai EMPA-REG OUTCOME

Analyte [plage normale, unité]	Valeur initiale moyenne (ET)	Variation moyenne par rapport à la valeur initiale ajustée pour le placebo à la semaine 12 (IC à 95 %)	Valeur <i>p</i>
Sodium [135 – 145 mmol/L]			
JARDIANCE à 10 mg	141,04 (0,06)	0,46 (0,32, 0,60)	<0,0001
JARDIANCE à 25 mg	141,12 (0,07)	0,55 (0,41, 0,69)	<0,0001
Potassium [3,5 – 5,0 mmol/L]			
JARDIANCE à 10 mg	4,54 (0,01)	-0,02 (-0,04, 0,00)	0,1034
JARDIANCE à 25 mg	4,54 (0,01)	-0,03 (-0,05, 0,00)	0,0370
Magnésium [0,75 – 0,95 mmol/L]			
JARDIANCE à 10 mg	0,77 (0,00)	0,07 (0,07, 0,08)	<0,0001
JARDIANCE à 25 mg	0,78 (0,00)	0,08 (0,08, 0,08)	<0,0001
Bicarbonate [24 – 30 mmol/L]			
JARDIANCE à 10 mg	25,72 (0,07)	-0,35 (-0,50, -0,19)	<0,0001
JARDIANCE à 25 mg	25,76 (0,07)	-0,48 (-0,64, -0,33)	<0,0001
Phosphate [0,80 – 1,50 mmol/L]			
JARDIANCE à 10 mg	1,16 (0,00)	0,06 (0,05, 0,07)	<0,0001
JARDIANCE à 25 mg	1,16 (0,00)	0,07 (0,06, 0,08)	<0,0001

ET = erreur type,

L'analyse ANCOVA pour la semaine 12 comprend les valeurs initiales des électrolytes et le taux d'HbA1c initial comme covariantes linéaires, et le DFGe initial, l'IMC initial, la région géographique et le traitement comme effets fixes.

Les déviations de la plage normale suivantes au début de l'étude à une valeur inférieure ou supérieure à la plage normale à la pire valeur observée sous traitement ont été signalées chez les patients traités dans l'essai EMPA-REG OUTCOME :

- Des hausses du taux sérique de sodium au-delà de la limite supérieure de la normale sont survenues plus fréquemment chez les patients traités par JARDIANCE que chez les patients ayant reçu le placebo (6,8 %, 6,7 % et 4,4 % pour JARDIANCE à 10 mg, à 25 mg, et le placebo, respectivement).
- Des baisses du taux sérique de potassium en dessous de la limite inférieure de la normale sont survenues légèrement plus souvent chez les patients traités par JARDIANCE que chez ceux ayant reçu le placebo (4,8 %, 4,4 % et 3,9 % pour JARDIANCE à 10 mg, à 25 mg et le placebo, respectivement).
- Des baisses du taux sérique de magnésium en dessous de la limite inférieure de la normale sont survenues plus fréquemment chez les patients ayant reçu le placebo (13,8 %, 11,7 % et 35,0 % pour JARDIANCE à 10 mg, à 25 mg et le placebo, respectivement), alors que des hausses du taux sérique de magnésium au-delà de la limite supérieure de la normale sont survenues plus fréquemment chez les patients traités par JARDIANCE que chez ceux ayant reçu le placebo (2,0 %, 2,7 % et 0,8 % pour JARDIANCE à 10 mg, à 25 mg et le placebo, respectivement).

- Des baisses du taux sérique de bicarbonate en dessous de la limite inférieure de la normale sont survenues plus fréquemment chez les patients traités par JARDIANCE que chez ceux ayant reçu le placebo (43,0 %, 44,2 % et 34,7 % pour JARDIANCE à 10 mg, à 25 mg et le placebo, respectivement).
- Des hausses du taux sérique de phosphate au-delà de la limite supérieure de la normale sont survenues plus fréquemment chez les patients traités par JARDIANCE que chez les patients ayant reçu le placebo (11,8 %, 12,6 % et 9,7 % pour JARDIANCE à 10 mg, à 25 mg et le placebo, respectivement).

Des hausses du taux sérique de phosphate au-delà de la plage normale sont survenues plus fréquemment chez les patients recevant l'empagliflozine que ceux recevant le placebo (JARDIANCE à 10 mg : 1,5 %; JARDIANCE à 25 mg : 1,9 %; placebo : 0,4 %) dans le cadre de quatre essais contrôlés par placebo regroupés.

Cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL) : Dans une analyse des données groupées de quatre essais contrôlés par placebo, des élévations du taux de C-LDL ont été observées avec JARDIANCE. La variation moyenne par rapport à la valeur initiale du C-LDL corrigée en fonction du placebo était de 2,3 mg/dL (3,5 %) pour JARDIANCE à 10 mg et de 3,3 mg/dL (4,6 %) pour JARDIANCE à 25 mg.

Acide urique : Dans l'essai EMPA-REG OUTCOME, des baisses significatives sur le plan statistique du taux d'acide urique ont été observées à la plupart des points dans le temps durant le traitement par l'empagliflozine. À la semaine 12, la variation moyenne par rapport à la valeur initiale ajustée en fonction du placebo était de -0,36 mg/dL dans les groupes de traitement par l'empagliflozine à 10 et à 25 mg ($p < 0,0001$).

Hématocrite : Dans une analyse des données groupées de quatre essais contrôlés par placebo, des augmentations de l'hématocrite ont été observées avec JARDIANCE. La variation moyenne par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite était de 2,3 % dans le groupe JARDIANCE à 10 mg, de 2,6 % dans le groupe JARDIANCE à 25 mg et de -0,8 % dans le groupe placebo. Des hausses de l'hématocrite ou du taux d'hémoglobine au-delà des plages normales sont survenues plus fréquemment chez les patients recevant l'empagliflozine que ceux recevant le placebo (JARDIANCE à 10 mg : 2,5 %; JARDIANCE à 25 mg : 3,2 %; placebo : 0,5 %).

Dans l'essai EMPA-REG OUTCOME, des différences significatives sur le plan statistique ($p < 0,0001$) comparativement au placebo au niveau de la variation moyenne par rapport à la valeur initiale du taux d'hématocrite ont été observées de la semaine 12 à la semaine 206, inclusivement (2,21 % dans le groupe empagliflozine à 10 mg, 2,56 % dans le groupe empagliflozine à 25 mg à la semaine 12).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables additionnels suivants ont été identifiés durant l'utilisation après l'approbation du produit. Étant donné que ces effets sont signalés de manière volontaire dans une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien causal avec l'exposition au médicament.

Hépatique/biliaire/pancréatique : Pancréatite aiguë

Infections et infestations : Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)

Métabolisme : Acidocétose

Troubles de la peau et du tissu cutané : Réactions allergiques cutanées (p. ex., éruption cutanée, œdème de Quincke et urticaire)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Évaluation des interactions *in vitro*

D'après les données d'études *in vitro*, le métabolisme de l'empagliflozine chez l'humain se fait principalement par la voie de la glucuronidation dépendante des uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 et UGT1A9. La contribution relative de chaque isoforme à la clairance de l'empagliflozine n'a pas encore été élucidée.

L'empagliflozine n'entraîne pas l'inhibition, l'inactivation ou l'induction des isoformes du CYP450; elle ne cause pas non plus l'inhibition de l'UGT1A1. L'empagliflozine ne devrait donc pas avoir d'effets sur les médicaments utilisés en concomitance qui sont des substrats des principaux isoformes du CYP450 ou de l'UGT1A1. Les effets de l'induction de l'UGT sur l'exposition à l'empagliflozine n'ont pas été évalués.

L'empagliflozine est un substrat de la glycoprotéine P et de la protéine BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*), mais elle n'inhibe pas ces transporteurs d'efflux aux doses thérapeutiques. D'après les données d'études *in vitro*, il est peu probable qu'il y ait des interactions entre JARDIANCE et les substrats de la glycoprotéine P. L'empagliflozine est un substrat des transporteurs actifs humains OAT3, OATP1B1 et OATP1B3, mais pas de l'OAT1 et l'OCT2. Puisque JARDIANCE n'inhibe aucun de ces transporteurs actifs humains aux concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes, il est peu probable que JARDIANCE ait des effets sur les médicaments utilisés en concomitance qui sont des substrats de ces transporteurs actifs.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les effets du tabagisme, du régime alimentaire et de la consommation d'alcool sur les propriétés pharmacocinétiques de JARDIANCE n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques.

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines. Cependant, il faut aviser les patients du risque élevé d'effets indésirables liés à la baisse du volume intravasculaire, tels que l'hypotension orthostatique, et du risque d'hypoglycémie lorsque JARDIANCE est utilisé en association avec une insuline ou un sécrétagogue de l'insuline.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité envisagée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Effets sur JARDIANCE d'autres médicaments utilisés en concomitance

Dans les études cliniques, les propriétés pharmacocinétiques de JARDIANCE étaient similaires avec ou sans l'utilisation concomitante de metformine, de glimépiride, de pioglitazone, de sitagliptine, de linagliptine, de warfarine (substrat du CYP2C9), de vérapamil (inhibiteur de la glycoprotéine P), de ramipril et de simvastatine (substrat du CYP3A4, de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3) chez des volontaires en

santé (voir [Tableau 6](#)). Le torasémide et l'hydrochlorothiazide n'ont eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de JARDIANCE chez des patients atteints de diabète sucré de type 2.

L'exposition générale à JARDIANCE (aire sous la courbe [ASC]) augmentait de 59 %, 35 % et 53 % lorsqu'il était utilisé en concomitance avec le gemfibrozil (inhibiteur du CYP2C8 et de l'OATP1B1), la rifampicine (inhibiteur de l'OATP1B1 et de l'1B3) et le probénécide (inhibiteur de l'UGT et de l'OAT3), respectivement; ces augmentations n'étaient pas considérées comme cliniquement pertinentes. Chez les sujets dont la fonction rénale était normale, l'utilisation concomitante de JARDIANCE et du probénécide a entraîné une réduction de 30 % de la fraction de JARDIANCE excrétée dans l'urine sans toutefois avoir d'effets sur l'excrétion urinaire du glucose en 24 heures. La pertinence de cette observation pour les patients présentant une insuffisance rénale est inconnue.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'empagliflozine et de la linagliptine n'ont pas été évalués chez des patients ayant reçu une association à dose fixe d'empagliflozine et de linagliptine. L'absence d'interaction pharmacocinétique entre la linagliptine et l'empagliflozine a été démontrée dans le cadre d'une étude sur les interactions médicament-médicament menée avec la linagliptine à 5 mg et l'empagliflozine à 50 mg.

Tableau 6 : Effet d'autres médicaments concomitants sur la pharmacocinétique de JARDIANCE

<u>Médicament concomitant</u>	<u>Source de preuve</u>	<u>Dose du médicament concomitant</u>	<u>Dose de JARDIANCE</u>	<u>Rapport des moyennes géométriques (avec et sans médicament concomitant)</u> Aucun effet = 1,0		<u>Commentaire clinique</u>
				<u>ASC</u> (IC à 90 %)	<u>C_{max}</u> (IC à 90 %)	
Metformine	EC	1 000 mg, 2 f.p.j., 5 jours	50 mg, 1 f.p.j., 5 jours	0,97 (0,92, 1,02)	1,00 (0,89, 1,14)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis
Glimépiride	EC	1 mg, dose unique	50 mg, 1 f.p.j., 6 jours	0,95 (0,92, 0,99)	0,96 (0,88, 1,03)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis
Pioglitazone	EC	45 mg, 1 f.p.j., 7 jours	50 mg, 1 f.p.j., 7 jours	1,00 (0,96, 1,05)	0,93 (0,85, 1,03)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis
Warfarine	EC	25 mg, dose unique	25 mg, 1 f.p.j., 7 jours	1,01 (0,97, 1,05)	1,01 (0,90, 1,13)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis
Sitagliptine	EC	100 mg, 1 f.p.j., 5 jours	50 mg, 1 f.p.j., 5 jours	1,10 (1,04, 1,17)	1,08 (0,97, 1,19)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis
Linagliptine	EC	5 mg, 1 f.p.j., 7 jours	50 mg, 1 f.p.j., 7 jours	1,02	0,88	Aucun ajustement de la dose de

			7 jours	(0,97, 1,07)	(0,79, 0,99)	JARDIANCE requis
Hydrochlorothiazide	EC	25 mg, 1 f.p.j., 5 jours	25 mg, 1 f.p.j., 5 jours	1,07 (0,97, 1,18)	1,03 (0,89, 1,19)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis
Torasémide	EC	5 mg, 1 f.p.j., 5 jours	25 mg, 1 f.p.j., 5 jours	1,08 (1,00, 1,16)	1,08 (0,98, 1,18)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis
Vérapamil	EC	120 mg, dose unique	25 mg, dose unique	1,03 (0,99, 1,07)	0,92 (0,85, 1,00)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis
Ramipril	EC	5 mg, 1 f.p.j., 5 jours	25 mg, 1 f.p.j., 5 jours	0,97 (0,93, 1,00)	1,04 (0,98, 1,12)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis
Gemfibrozil	EC	600 mg, 2 f.p.j. 5 jours	25 mg, dose unique	1,59 (1,52, 1,66)	1,15 (1,06, 1,25)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis
Simvastatine	EC	40 mg, dose unique	25 mg, dose unique	1,02 (0,99, 1,05)	1,09 (0,97, 1,24)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis
Rifampicine	EC	600 mg, dose unique	10 mg, dose unique	1,35 (1,30, 1,41)	1,75 (1,60, 1,92)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis
Probénécide	EC	500 mg, 2 f.p.j. 4 jours	10 mg, dose unique	1,53 (1,46, 1,61)	1,26 (1,14, 1,39)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis

Pour les doses uniques, l'ASC correspond à l'ASC_{0-∞}; pour les doses multiples, l'ASC correspond à l'ASC_{t,ss}.
Légende : f.p.j. = fois par jour; EC = essai clinique

Effets de JARDIANCE sur d'autres médicaments utilisés en concomitance

Dans les études cliniques, JARDIANCE n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur les propriétés pharmacocinétiques de la metformine, du glimépiride, de la pioglitazone, de la sitagliptine, de la linagliptine, de la warfarine (substrat du CYP2C9), de la digoxine (substrat de la glycoprotéine P), du ramipril, de la simvastatine (substrat du CYP3A4, de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3) et des contraceptifs oraux éthinylestradiol et norgestrel (substrat du CYP3A4) lorsque ces médicaments étaient utilisés en concomitance chez des volontaires en santé. JARDIANCE n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du torasémide et de l'hydrochlorothiazide chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 (voir [Tableau 7](#)).

Tableau 7 : Effet de JARDIANCE sur la pharmacocinétique d'autres médicaments concomitants

<u>Médicament concomitant</u>	<u>Source de preuve</u>	<u>Dose du médicament concomitant</u>	<u>Dose de JARDIANCE</u>	<u>Rapport des moyennes géométriques (avec et sans médicament concomitant)</u> <u>Aucun effet = 1,0</u>		<u>Commentaire clinique</u>
				<u>ASC</u> <u>(IC à 90 %)</u>	<u>C_{max}</u> <u>(IC à 90 %)</u>	
Metformine	EC	1 000 mg, 2 f.p.j., 5 jours	50 mg, 1 f.p.j., 5 jours	1,01 (0,96, 1,06)	1,04 (0,97, 1,11)	Aucun ajustement de la dose de la metformine requis
Glimépiride	EC	1 mg, dose unique	50 mg, 1 f.p.j., 6 jours	0,93 (0,86, 1,01)	1,04 (0,89, 1,21)	Aucun ajustement de la dose du glimépiride requis
Pioglitazone	EC	45 mg, 1 f.p.j., 7 jours	50 mg, 1 f.p.j., 7 jours	1,58 (1,48, 1,69)	1,88 (1,66, 2,12)	Aucun ajustement de la dose de la pioglitazone requis
	EC	45 mg, 1 f.p.j., 7 jours	10 mg, 1 f.p.j., 9 jours	0,90 (0,78, 1,04)	0,88 (0,74, 1,04)	
	EC	45 mg, 1 f.p.j., 7 jours	25 mg, 1 f.p.j., 9 jours	0,89 (0,73, 1,09)	0,90 (0,67, 1,22)	
	EC	45 mg, 1 f.p.j., 7 jours	50 mg, 1 f.p.j., 9 jours	0,91 (0,77, 1,07)	0,90 (0,71, 1,14)	
Warfarine (R-warfarine)	EC	25 mg, dose unique	25 mg, 1 f.p.j., 7 jours	0,98 (0,95, 1,02)	0,98 (0,91, 1,05)	Aucun ajustement de la dose de la warfarine requis
(S-warfarine)	EC			0,96 (0,93, 0,98)	0,99 (0,92, 1,06)	
Sitagliptine	EC	100 mg, 1 f.p.j., 5 jours	50 mg, 1 f.p.j., 5 jours	1,03 (0,99, 1,07)	1,08 (1,01, 1,17)	Aucun ajustement de la dose de la sitagliptine requis
Linagliptine	EC	5 mg, 1 f.p.j., 7 jours	50 mg, 1 f.p.j., 7 jours	1,03 (0,96, 1,11)	1,01 (0,87, 1,19)	Aucun ajustement de la dose de la linagliptine requis
Digoxine	EC	0,5 mg, dose unique	25 mg, 1 f.p.j.,	1,06	1,14	Aucun ajustement de la dose de la

Médicament concomitant	Source de preuve	Dose du médicament concomitant	Dose de JARDIANCE	Rapport des moyennes géométriques (avec et sans médicament concomitant) Aucun effet = 1,0		Commentaire clinique	
				ASC (IC à 90 %)	C _{max} (IC à 90 %)		
			8 jours	(0,97, 1,16)	(0,99, 1,31)	digoxine requis	
Comprimés de Microgynon®	EC	Éthinyl-estradiol, 30 µg, 1 f.p.j., 7 jours	25 mg, 1 f.p.j., 7 jours	1,03 (0,98, 1,08)	0,99 (0,93, 1,05)	Aucun ajustement de la dose des contraceptifs oraux requis	
	EC	Lévonorgestrel 150 µg, 1 f.p.j., 7 jours		1,02 (0,99, 1,05)	1,06 (0,99, 1,13)		
Hydrochlorothiazide	EC	25 mg, 1 f.p.j., 5 jours	25 mg, 1 f.p.j., 5 jours	0,96 (0,89, 1,04)	1,02 (0,89, 1,17)	Aucun ajustement de la dose de l'hydrochlorothiazide requis	
Torasémide	EC	5 mg, 1 f.p.j., 5 jours	25 mg, 1 f.p.j., 5 jours	1,01 (0,99, 1,04)		Aucun ajustement de la dose du torasémide requis	
	EC			Métabolite M1	1,04 (1,00, 1,09)		1,03 (0,94, 1,12)
	EC			Métabolite M3	1,03 (0,96, 1,11)		1,02 (0,98, 1,07)
Ramipril	EC	5 mg, 1 f.p.j., 5 jours	25 mg, 1 f.p.j., 5 jours	1,08 (1,01, 1,16)		Aucun ajustement de la dose du ramipril requis	
	EC			Ramiprilate	0,99 (0,96, 1,01)		0,98 (0,93, 1,04)
Simvastatine	EC	40 mg, dose unique	25 mg, dose unique	1,01 (0,80, 1,28)		Aucun ajustement de la dose de la simvastatine requis	
	EC			Forme acide de la	1,05 (0,90, 1,22)		0,97 (0,85, 1,11)

<u>Médicament concomitant</u>	<u>Source de preuve</u>	<u>Dose du médicament concomitant</u>	<u>Dose de JARDIANCE</u>	<u>Rapport des moyennes géométriques (avec et sans médicament concomitant)</u> Aucun effet = 1,0		<u>Commentaire clinique</u>
				<u>ASC</u> (IC à 90 %)	<u>C_{max}</u> (IC à 90 %)	
				simvastatine		

Pour les doses uniques, l'ASC correspond à l'ASC_{0-∞}; pour les doses multiples, l'ASC correspond à l'ASC_{τ,ss}.
Légende : f.p.j. = fois par jour; EC = essai clinique

Interactions pharmacodynamiques

Diurétiques : JARDIANCE peut augmenter l'effet diurétique des diurétiques de l'anse et peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension. Il faut faire preuve de prudence lorsque JARDIANCE est utilisé en concomitance avec des diurétiques, particulièrement les diurétiques de l'anse. Voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#).

Interactions pharmacocinétiques

Lithium : L'utilisation concomitante de JARDIANCE ou d'autres inhibiteurs du SGLT-2 et de lithium peut diminuer la concentration sanguine de lithium par l'entremise d'une élimination rénale accrue du lithium. Par conséquent, la concentration sérique de lithium doit être surveillée plus fréquemment lors de l'instauration du traitement par JARDIANCE, après tout changement de la dose ou suivant l'interruption du traitement. Le patient doit être orienté vers le médecin ayant prescrit le lithium en vue de la surveillance de la concentration sérique de lithium afin de maintenir la supervision clinique au besoin durant le traitement.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

En raison du mode d'action de JARDIANCE, les patients qui prennent ce médicament auront un résultat positif au test de glycosurie. La surveillance de l'équilibre glycémique par le dosage du 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) n'est pas recommandée, car le 1,5-AG ne constitue pas une mesure fiable pour l'évaluation de l'équilibre glycémique chez les patients qui prennent des inhibiteurs du SGLT-2. D'autres méthodes doivent être utilisées pour surveiller l'équilibre glycémique.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) est le principal transporteur responsable de la réabsorption dans la circulation du glucose présent dans le filtrat glomérulaire. Le SGLT-2 est exprimé de façon sélective dans les reins. L'empagliflozine est un inhibiteur du SGLT-2. Chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 (DST2), en inhibant le SGLT-2, l'empagliflozine améliore la glycémie à jeun et postprandiale en réduisant la réabsorption du glucose filtré par les reins et en abaissant le seuil rénal pour le glucose, ce qui augmente l'excrétion urinaire du glucose. La quantité de glucose éliminée par ce mécanisme rénal dépend de la glycémie et du DFG. L'empagliflozine n'altère pas la production endogène de glucose qui se produit normalement en réponse à une hypoglycémie. L'action de l'empagliflozine est indépendante de la sécrétion et de l'action de l'insuline.

L'excrétion de glucose dans l'urine (glycosurie) provoquée par l'empagliflozine est associée à une perte calorique et à une réduction du poids. L'inhibition du transport conjoint du glucose et du sodium par l'empagliflozine est également associée à une légère diurèse et à une natriurèse transitoire.

L'empagliflozine réduit également la réabsorption du sodium et augmente la libération du celui-ci dans le tubule distal. Cet effet peut avoir une influence sur plusieurs fonctions physiologiques, y compris, sans s'y limiter, l'augmentation de la rétroaction tubuloglomérulaire et la réduction de la pression intraglomérulaire, la diminution de la précharge et de la postcharge cardiaques, l'amélioration du remodelage cardiaque et de la fonction diastolique et la réduction du stress sur la paroi ventriculaire gauche tel que démontrée par des valeurs NT-proBNP moins élevées. Certains de ces mécanismes peuvent préserver la fonction et la structure rénales.

Les autres effets de l'inhibition due au SGLT-2 avec l'empagliflozine comprennent une augmentation de l'hématocrite.

Les bienfaits cardiovasculaires et rénaux de l'empagliflozine ne découlent pas uniquement de l'effet de diminution de la glycémie et ne sont pas limités aux patients atteints de diabète.

10.2 Pharmacodynamie

Excrétion du glucose dans l'urine : Chez les patients atteints de diabète de type 2, une augmentation de l'excrétion du glucose dans l'urine a été observée immédiatement après la prise d'une dose de JARDIANCE et a été maintenue à la fin de la période du traitement de quatre semaines, atteignant en moyenne environ 64 grammes par jour avec l'empagliflozine à 10 mg et environ 78 grammes par jour avec JARDIANCE à 25 mg pris une fois par jour.

Volume urinaire : Dans une étude de 5 jours, l'augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale du volume urinaire sur 24 heures était de 341 mL le jour 1 et de 135 mL le jour 5 du traitement par l'empagliflozine à 25 mg.

Électrophysiologie cardiaque : Dans une étude à répartition aléatoire, à double insu, avec permutation, contrôlée par placebo et témoin actif, 30 sujets en santé ont reçu, par voie orale, une dose unique d'empagliflozine à 25 mg, d'empagliflozine à 200 mg (8 fois la dose maximale recommandée), de moxifloxacine et de placebo. Les doses de 25 mg et de 200 mg d'empagliflozine n'ont pas eu d'effets notables sur l'intervalle QTc, la durée du complexe QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 8 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de JARDIANCE chez des patients atteints de diabète sucré de type 2

Dose unique moyenne	C _{max,ss} (nmol/L), moyenne (CV, %)	T _{max,ss} (h) (CV, %)	t _½ (h)	ASC _{τ,ss} (nmol.h/L) (CV, %)	CL/F _{ss} (mL/min) (CV, %)	V _d
25 mg, 1 f.p.j.	687 (18,4)	1,5 (49,9)	–	4740 (21,2)	203 (21,4)	–
10 mg, 1 f.p.j.	259 (24,8)	1,72 (42,5)	–	1870 (15,9)	202 (15,9)	–

Absorption : L'empagliflozine a été absorbée rapidement après son administration par voie orale à des patients atteints de diabète sucré de type 2, le temps médian pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales (T_{max}) étant d'environ 1,5 heure après la prise de la dose. Les concentrations plasmatiques ont ensuite diminué de façon biphasique, la phase de distribution étant rapide et la phase d'élimination terminale, relativement lente. L'ASC plasmatique moyenne à l'état d'équilibre et la C_{max} de l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour étaient de 1 870 nmol•h/L et de 259 nmol/L, respectivement, et celles de l'empagliflozine à 25 mg une fois par jour étaient de 4 740 nmol•h/L et de 687 nmol/L, respectivement. Selon une analyse pharmacocinétique de la population, l'exposition à l'empagliflozine (ASC) chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 était environ 33 % plus élevée aux doses inférieures à 400 mg que chez les volontaires en santé.

La prise de 25 mg d'empagliflozine après un repas hypercalorique et hyperlipidique a légèrement diminué l'exposition; l'ASC et la C_{max} affichant des baisses d'environ 16 % et 37 %, respectivement, par rapport à l'état à jeun. Les effets des aliments sur les propriétés pharmacocinétiques de l'empagliflozine observés n'étant pas considérés comme pertinents sur le plan clinique; l'empagliflozine peut être prise avec ou sans aliments.

Distribution : Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre est estimé à 73,8 L, d'après une analyse pharmacocinétique de la population. Après l'administration par voie orale d'une solution d'empagliflozine marquée au ¹⁴C à des sujets en santé, la répartition sur les globules rouges était d'environ 36,8 % et la liaison aux protéines plasmatiques de 86,2 %, principalement à l'albumine. La liaison aux protéines se fait de manière indépendante aux concentrations plasmatiques d'empagliflozine. La présence d'une insuffisance rénale ou hépatique n'a eu aucun effet pertinent sur la liaison aux protéines.

Métabolisme : Aucun métabolite majeur de l'empagliflozine n'a été détecté dans le plasma humain. Les métabolites les plus abondants étaient trois dérivés glucuroconjugés (2-O-glucuronide, 3-O-glucuronide et 6-O-glucuronide). L'exposition systémique de chaque métabolite était inférieure à 10 % de la totalité du matériel issu du médicament. D'après les données d'études *in vitro* chez l'humain, l'empagliflozine est principalement métabolisée par la voie de la glucuronidation par les uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 et UGT1A9.

Élimination : La demi-vie d'élimination terminale apparente de l'empagliflozine est estimée à

12,4 heures et sa clairance orale apparente, à 10,6 L/h, d'après une analyse pharmacocinétique de la population. Après l'administration par voie orale d'une solution d'empagliflozine marquée au ^{14}C à des sujets en santé, l'élimination de la radioactivité était d'environ 95,6 % (41,2 % dans les fèces et 54,4 % dans l'urine). La majorité de la radioactivité récupérée dans les fèces était sous forme de molécule mère inchangée. Il en était de même pour la moitié de la radioactivité récupérée dans l'urine.

Proportionnalité de la dose, accumulation et pharmacocinétique à l'état d'équilibre

L'exposition systémique suivant la prise de multiples doses d'empagliflozine chez des hommes et des femmes atteints de diabète a augmenté de manière proportionnelle à la dose aux doses entre 2,5 mg et 100 mg une fois par jour, et ce, tant pour l'ASC que la C_{max} . Les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre et d'une dose unique d'empagliflozine étaient similaires, ce qui suggère une pharmacocinétique linéaire par rapport au temps.

Les concentrations plasmatiques de l'empagliflozine à l'état d'équilibre étaient atteintes par la cinquième dose suivant une prise unique quotidienne. Conformément à la demi-vie, une accumulation allant jusqu'à 23 % a été observée à l'état d'équilibre par rapport à l'ASC plasmatique.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants (<18 ans)** : Aucune étude n'a été menée sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'empagliflozine chez les enfants.
- **Personnes âgées (≥65 ans)** : L'âge n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine, d'après l'analyse pharmacocinétique de la population. L'ASC $_{\tau,ss}$ affichait une baisse de 8,06 % chez les patients de 35 ans et une hausse de 6,43 % et de 10,1 % chez les patients de 65 et 75 ans, respectivement, par rapport aux patients de 50 ans, si on suppose une fonction rénale normale (DFGe de 100 mL/min/1,73 m 2).
- **Sexe** : Le sexe n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine, d'après l'analyse pharmacocinétique de la population. L'ASC $_{\tau,ss}$ était 12,8 % plus élevée chez les femmes que chez les hommes.
- **Polymorphisme génétique** : L'influence de l'UGT1A9 et d'autres polymorphismes génétiques de l'UGT sur les propriétés pharmacocinétiques de JARDIANCE n'a pas été évaluée.
- **Origine ethnique** : D'après l'analyse pharmacocinétique de la population, l'ASC était environ 13,5 % plus élevée chez les patients d'origine asiatique ayant un indice de masse corporelle (IMC) de 25 kg/m 2 que chez les patients non asiatiques ayant un IMC de 25 kg/m 2 . Ces changements n'étaient pas considérés importants sur le plan clinique.
- **Insuffisance hépatique** : Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou grave selon la classification Child-Pugh, l'ASC de l'empagliflozine était environ 23 %, 47 % et 75 % plus élevée, respectivement, que celle des sujets ayant une fonction hépatique normale. La C_{max} , quant à elle, était environ 4 %, 23 % et 48 % plus élevée, respectivement, que celle des sujets dont la fonction hépatique était normale. L'expérience acquise chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave est limitée.
- **Insuffisance rénale** : Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe entre 60 et <90 mL/min/1,73 m 2), modérée (DFGe entre 30 et <60 mL/min/1,73 m 2), grave (DFGe <30 mL/min/1,73 m 2) et terminale (insuffisance rénale/néphropathie terminale), l'ASC de

l'empagliflozine a augmenté d'environ 18 %, 20 %, 66 % et 48 %, respectivement, par rapport à celle des sujets ayant une fonction rénale normale. Les concentrations plasmatiques maximales d'empagliflozine chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et une insuffisance/néphropathie terminale étaient similaires à celles des patients ayant une fonction rénale normale. Les concentrations plasmatiques maximales d'empagliflozine chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou grave étaient environ 20 % plus élevées que celles des patients ayant une fonction rénale normale. D'après l'analyse pharmacocinétique de la population, la clairance orale apparente de l'empagliflozine diminue à mesure que le DFGe diminue, ce qui augmente l'exposition au médicament. La fraction de l'empagliflozine excrétée sous forme inchangée dans l'urine et l'excrétion urinaire du glucose diminuent également à mesure que le DFGe diminue.

- **Obésité** : L'IMC n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine, d'après l'analyse pharmacocinétique de la population. L' $ASC_{\tau,ss}$ affichait une hausse de 7,48 % chez les patients dont l'IMC était de 20 kg/m² et une baisse de 5,82 %, de 10,4 % et de 17,3 % chez les patients dont l'IMC était de 30, de 35 et de 40 kg/m², respectivement, par rapport aux patients ayant un IMC de 25 kg/m².

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C). Ne pas jeter le médicament dans la toilette ou dans l'évier. Rapporter tout médicament d'ordonnance ou en vente libre ou tout produit de santé naturel inutilisé ou périmé à la pharmacie locale afin qu'ils soient éliminés convenablement.

12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

Entreposer dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

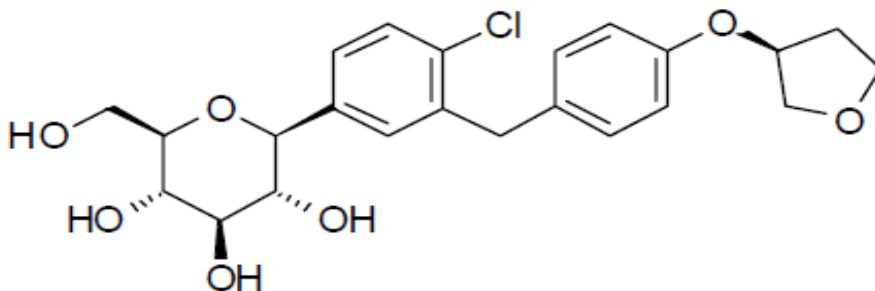
Substance pharmaceutique

Nom propre : Empagliflozine

Nom chimique : (1S)-1,5-anhydro-1-(4-chloro-3-{4-[(3S)-tétrahydrofurane-3yloxy]benzyle}phényle)-D-glucitol

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₃H₂₇ClO₇; 450,91 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : L'empagliflozine est une poudre solide non hygroscopique de couleur blanche à jaunâtre, très légèrement soluble dans l'eau (0,28 mg/mL), modérément soluble dans le méthanol (33,4 mg/mL), légèrement soluble dans l'éthanol (8,0 mg/mL), légèrement soluble dans l'acétonitrile (2,6 mg/mL), légèrement soluble dans le méthanol à 50 % dans l'eau (6,4 mg/mL), soluble dans l'acétonitrile à 50 % dans l'eau (68 mg/mL) et pratiquement insoluble dans le toluène (<0,001 mg/mL).

Solubilité de l'empagliflozine en milieu aqueux à la température ambiante :

0,28 mg/mL dans l'eau (pH 8,6);

0,30 mg/mL dans le HCl à 0,1 N (pH 1,1);

0,21 mg/mL dans une solution tampon de McIlvaine de pH 4,0 (pH 4,1);

0,14 mg/mL dans une solution tampon de McIlvaine de pH 7,4 (pH 7,5).

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Diabète sucré de type 2 (DST2)

Tableau 9 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints de DST2 dans les essais cliniques

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) répartis au hasard /traités	Âge moyen (Tranche)	Sexe (% H/F)
Monothérapie					
1245.20	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par substance active et par placebo, à groupes parallèles	Empagliflozine à 10 mg ou à 25 mg vs placebo ou vs sitagliptine à 100 mg Comprimés, voie orale, 1 fois par jour Période de pré-inclusion : 2 semaines de placebo en mode ouvert Traitement à répartition aléatoire : 24 semaines Prolongation : jusqu'à 76 semaines Suivi : 1 semaine	Total : 986/986 Empagliflozine : 10 mg : 224/224 25 mg : 224/224 Placebo : 228/228 Sitagliptine : 223/223	Empagliflozine : 10 mg : 56,2 (11,6) 25 mg : 53,8 (11,6) Placebo : 54,6 (10,9) Sitagliptine : 55,1 (9,9)	Empagliflozine : 10 mg : 63/37 25 mg : 65/35 Placebo : 54/46 Sitagliptine : 63/37
En appoint à la metformine					
1245.23	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo, à groupes parallèles	Empagliflozine à 10 mg ou à 25 mg, placebo Comprimés, voie orale, 1 fois par jour Période de pré-inclusion : 2 semaines de placebo en mode ouvert Traitement à répartition aléatoire : 24 semaines Prolongation : jusqu'à 76 semaines Suivi : 1 semaine	Total : 707/706 Empagliflozine : 10 mg : 217/217 25 mg : 214/213 Placebo : 207/207	Empagliflozine : 10 mg : 55,5 (9,9) 25 mg : 55,6 (10,2) Placebo : 56,0 (9,7)	Empagliflozine : 10 mg : 58/42 25 mg : 56/44 Placebo : 56/44
1245.28	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par substance active, à groupes parallèles	Empagliflozine à 25 mg, Glimépiride (Amaryl®) : 1 à 4 mg, placebo (période de pré-inclusion) Comprimés, voie orale, 1 fois par jour Période de pré-inclusion : 2 semaines Traitement : 104 semaines Prolongation :	Total : 1 549/1 545 (jusqu'à la fermeture intérimaire de la base de données) Empagliflozine : 25 mg : 769/765	Empagliflozine : 25 mg : 56,2 (10,3) Glimépiride : 55,7 (10,4)	Empagliflozine : 25 mg : 56/43 Glimépiride : 54/46

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) répartis au hasard /traités	Âge moyen (Tranche)	Sexe (% H/F)
		104 semaines Suivi : 4 semaines	Glimépiride : 1 à 4 mg : 780/780		
En appoint à la metformine et à une sulfonylurée					
1245.23 +	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo, à groupes parallèles	Empagliflozine à 10 mg ou à 25 mg, placebo Comprimés, voie orale, 1 fois par jour Période de pré-inclusion : 2 semaines de placebo en mode ouvert Traitement à répartition aléatoire : 24 semaines Prolongation : jusqu'à 76 semaines Suivi : 1 semaine	Total : 669/666 Empagliflozine : 10 mg : 226/225 25 mg : 218/216 Placebo : 225/225	Empagliflozine : 10 mg : 57,0 (9,2) 25 mg : 57,4 (9,3) Placebo : 56,9 (9,2)	Empagliflozine : 10 mg : 50/50 25 mg : 53/47 Placebo : 50/50
En appoint à la pioglitazone					
1245.19	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo, à groupes parallèles	Empagliflozine à 10 mg ou à 25 mg vs placebo Comprimés, voie orale, 1 fois par jour Période de pré-inclusion : 2 semaines de placebo en mode ouvert Traitement à répartition aléatoire : 24 semaines Prolongation : jusqu'à 76 semaines Suivi : 1 semaine	Total : 499/498 Empagliflozine : 10 mg : 165/165 25 mg : 168/168 Placebo : 166/165	Empagliflozine : 10 mg : 54,7 (9,9) 25 mg : 54,2 (8,9) Placebo : 54,6 (10,5)	Empagliflozine : 10 mg : 50/50 25 mg : 50/50 Placebo : 44/56
En appoint aux injections quotidiennes multiples d'insuline basale et prandiale (avec ou sans metformine)					
1245.49	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo, à groupes parallèles	Empagliflozine à 10 mg, à 25 mg Placebo Comprimés, voie orale, 1 fois par jour Traitement à répartition aléatoire : 52 semaines Semaines 1 à 18 et 41 à 52 : dose d'insuline stable Semaines 19 à 40 : ajustement de la dose d'insuline en fonction des cibles	Total : 566/563 Empagliflozine : 10 mg : 187/186 25 mg : 190/189 Placebo : 189/188	Empagliflozine : 10 mg : 56,7 (8,7) 25 mg : 58,0 (9,4) Placebo : 55,3 (10,1)	Empagliflozine : 10 mg : 52/48 25 mg : 44/56 Placebo : 40/60
Patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire établie					

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) répartis au hasard /traités	Âge moyen (Tranche)	Sexe (% H/F)
1245.25	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo	Empagliflozine à 10 mg, à 25 mg placebo Comprimés, voie orale, 1 fois par jour + soins standard Traitement : guidé par les événements Suivi : environ 3 ans	Total : 7 028/7 020 Empagliflozine : 10 mg : 2 347/2 345 25 mg : 2 344/2 342 Placebo : 2 337/2 333	Empagliflozine : 10 mg : 63,0 (8,6) 25 mg : 63,2 (8,6) Placebo : 63,2 (8,8)	Empagliflozine : 10 mg : 70/30 25 mg : 72/28 Placebo : 72/28
Patients atteints de diabète sucré de type 2 n'ayant pas obtenu un équilibre glycémique adéquat avec un traitement par la linagliptine et la metformine (GLYXAMBI)					
1275.9	Multicentrique à répartition aléatoire, à double placebo, à double insu, à groupes parallèles contrôlé par placebo	GLYXAMBI à 10 mg/5 mg + metformine GLYXAMBI à 25 mg/5 mg + metformine Linagliptine à 5 mg + metformine Comprimés, voie orale, 1 fois par jour Traitement : 24 semaines	n=109 n=110 n=108	54,3 (9,6) 55,4 (9,9) 55,9 (9,7)	61/39 65/35 56/44

JARDIANCE (empagliflozine) a été évalué en monothérapie et en association avec d'autres antidiabétiques, dont la metformine, la metformine et une sulfonylurée, la pioglitazone, la linagliptine ou l'insuline basale ou prandiale (avec ou sans metformine) (voir Tableau 9). JARDIANCE a également été étudié chez des patients atteints de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires et chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale.

À la semaine 24, le traitement par JARDIANCE en monothérapie et en association avec la metformine, le glimépiride, la pioglitazone, la linagliptine ou l'insuline basale et prandiale (avec ou sans metformine) a entraîné des améliorations cliniquement pertinentes et statistiquement significatives de la variation moyenne par rapport aux valeurs initiales du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), de la glycémie à jeun, de la tension artérielle et de la glycémie postprandiale après deux heures (lorsqu'elle était mesurée) comparativement au placebo ou aux témoins. Dans la phase de prolongation à double insu et contrôlée par placebo de ces études, les réductions du taux d'HbA1c et du poids corporel se sont maintenues jusqu'à la semaine 76. Une baisse du taux d'HbA1c a été observée dans tous les sous-groupes de patients, y compris ceux répartis en fonction du sexe, de l'âge, de l'origine ethnique, de la durée de la maladie, de l'IMC initial et du taux d'HbA1c initial élevé (>10 %).

Monothérapie (essai 1245.20)

L'efficacité et l'innocuité de JARDIANCE en monothérapie ont été évaluées dans un essai de 24 semaines contrôlé par placebo et par substance active, mené à double insu chez des patients n'ayant jamais reçu

de traitement. Comme l'indique le Tableau 10, des réductions statistiquement significatives ($p < 0,0001$) du taux d'HbA1c et du poids corporel, par rapport au placebo, ont été observées dans les groupes JARDIANCE à 10 mg et à 25 mg à la semaine 24. Des variations statistiquement significatives par rapport à la valeur initiale de la tension artérielle systolique ont été observées avec JARDIANCE à 10 mg (-2,9 mmHg), JARDIANCE à 25 mg (-3,7 mmHg) et le placebo (-0,3 mmHg).

Tableau 10 : Résultats à la semaine 24 (dernière observation reportée – DOR) d'un essai contrôlé par placebo portant sur JARDIANCE en monothérapie chez des patients atteints de diabète de type 2

Paramètre d'efficacité	Placebo	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE 25 mg	Sitagliptine ^a
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Valeur initiale (moyenne)	7,91	7,87	7,86	7,85
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85 * (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59) ²
N	208	204	202	200
Patients³ (%) atteignant un taux d'HbA1c < 7 %	15,4	39,3	46,0	41,7
N	228	224	224	223
Poids corporel (kg)				
Valeur initiale (moyenne)	78,23	78,35	77,80	79,31
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (-0,04, 1,00) ²

IC = intervalle de confiance

^a Sitagliptine à 100 mg par jour

¹ Moyenne ajustée en fonction de la valeur initiale

² IC à 95 %

³ Les analyses de l'effet du traitement sur le taux d'HbA1c ont été effectuées pour l'ensemble des données avec une imputation d'échec pour les patients n'ayant pas terminé l'essai, établi d'après le pourcentage de patients satisfaisant aux critères de réponse.

* $p < 0,0001$

Le taux d'HbA1c a été mesuré pour la première fois six semaines après le début de la période de traitement. Une réduction significative du taux d'HbA1c a été observée avec JARDIANCE à 10 mg et à 25 mg, par rapport au placebo (-0,5 % et -0,55 %, respectivement; $p < 0,0001$), et s'est maintenue au fil du temps.

En appoint à la metformine (essai 1245.23)

L'efficacité et l'innocuité de JARDIANCE ont été évaluées dans un essai de 24 semaines contrôlé par placebo et mené à double insu chez des patients pour qui la metformine n'était pas suffisante. Comme

l'indique le Tableau 11, des réductions statistiquement significatives ($p < 0,0001$) du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun et du poids corporel ont été constatées à la semaine 24 avec le traitement par JARDIANCE à 10 mg et à 25 mg par rapport au placebo.

Tableau 11 : Résultats d'un essai de 24 semaines (DOR) contrôlé par placebo portant sur JARDIANCE en appoint à la metformine

Paramètre d'efficacité	Placebo	JARDIANCE à 10 mg	JARDIANCE à 25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Valeur initiale (moyenne)	7,90	7,94	7,86
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Patients² (%) atteignant un taux d'HbA1c <7 %	16,4	40,6	40,8
N	207	216	213
Glycémie à jeun (mmol/L)			
Valeur initiale (moyenne)	8,66	8,58	8,29
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	0,35	-1,11	-1,24
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 95 %)		-1,47 (-1,74, -1,20)	-1,59 (-1,86, -1,32)
N	207	217	213
Poids corporel (kg)			
Valeur initiale (moyenne)	79,73	81,59	82,21
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)

¹ Moyenne ajustée en fonction de la valeur initiale

² Les analyses de l'effet du traitement sur le taux d'HbA1c ont été effectuées pour l'ensemble des données avec une imputation d'échec pour les patients n'ayant pas terminé l'essai, établi d'après le pourcentage de patients satisfaisant aux critères de réponse.

* Valeur de $p < 0,0001$

Le taux d'HbA1c a été mesuré pour la première fois six semaines après le début de la période de traitement. Une réduction significative du taux d'HbA1c a été observée avec JARDIANCE à 10 mg et à 25 mg par rapport au placebo (-0,46 % et -0,51 %, respectivement; $p < 0,0001$) et s'est maintenue au fil du temps.

En appoint à la metformine – Essai contrôlé par une substance active, comparaison avec le glimépiride (essai 1245.28)

Dans le cadre d'un essai visant à comparer l'innocuité et l'efficacité de JARDIANCE à 25 mg à celles du glimépiride à 4 mg chez des patients dont la glycémie n'était pas adéquatement maîtrisée par la metformine seule, le traitement quotidien par JARDIANCE a entraîné des réductions statistiquement significatives ($p < 0,0001$) du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun et du poids corporel à la semaine 104 (voir Tableau 12). La variation par rapport à la valeur initiale de la tension artérielle systolique était de -3,1 mmHg et de 2,5 mmHg pour JARDIANCE à 25 mg et le glimépiride, respectivement.

Les épisodes d'hypoglycémie étaient moins fréquents dans le groupe JARDIANCE que dans le groupe glimépiride (2,5 % pour JARDIANCE à 25 mg et 24,2 % pour le glimépiride; différence statistiquement significative : $p < 0,0001$).

Tableau 12 : Résultats à la semaine 104 (DOR) d'un essai contrôlé par une substance active comparant JARDIANCE au glimépiride en appoint à la metformine

Paramètre d'efficacité	JARDIANCE à 25 mg	Glimépiride
N	765	780
HbA1c (%)		
Valeur initiale (moyenne)	7,92	7,92
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,66	-0,55
Différence par rapport au glimépiride ¹ (IC à 97,5 %)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
Patients² (%) atteignant un taux d'HbA1c <7 %	37,5	32,6
N	764	779
Glycémie à jeun (mmol/L)		
Valeur initiale (moyenne)	8,33	8,32
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,85	-0,17
Différence par rapport au glimépiride ¹ (IC à 95 %)	-0,69 (-0,86, -0,52)	
N	765	780
Poids corporel (kg)		
Valeur initiale (moyenne)	82,52	83,03
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-3,12	1,34
Différence par rapport au glimépiride ¹ (IC à 97,5 %)	-4,46** (-4,87, -4,05)	

¹ Moyenne ajustée en fonction de la valeur initiale

² Les analyses de l'effet du traitement sur le taux d'HbA1c ont été effectuées pour l'ensemble des données avec une imputation d'échec pour les patients n'ayant pas terminé l'essai, établi d'après le pourcentage de patients satisfaisant aux critères de réponse.

* $p < 0,0001$ pour la non-infériorité et $p < 0,0153$ pour la supériorité

** Valeur de $p < 0,0001$

Le taux d'HbA1c a été mesuré pour la première fois quatre semaines après le début du traitement. Une réduction du taux d'HbA1c par rapport à la valeur initiale a été observée avec JARDIANCE à 25 mg et avec le glimépiride (-0,41 % et -0,43 %, respectivement) et s'est maintenue au fil du temps.

En appoint à la metformine et une sulfonylurée (essai 1245.23+)

L'efficacité et l'innocuité de JARDIANCE ont été évaluées dans un essai de 24 semaines contrôlé par placebo et mené à double insu chez des patients pour qui l'association de la metformine et d'une sulfonylurée n'était pas suffisante. Comme l'indique le Tableau 13, à la semaine 24, le traitement par JARDIANCE avait entraîné des réductions statistiquement significatives ($p < 0,0001$) du taux d'HbA1c et du poids corporel ainsi qu'une diminution cliniquement pertinente de la glycémie à jeun par rapport au placebo.

Tableau 13 : Résultats d'un essai de 24 semaines (DOR) contrôlé par placebo portant sur JARDIANCE en appoint à la metformine et une sulfonylurée

Paramètre d'efficacité	Placebo	JARDIANCE à 10 mg	JARDIANCE à 25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Valeur initiale (moyenne)	8,15	8,07	8,10
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
Patients² (%) atteignant un taux d'HbA1c <7 %	11,1	31,1	34,3
N	224	225	215
Glycémie à jeun (mmol/L)			
Valeur initiale (moyenne)	8,42	8,38	8,68
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	0,31	-1,29	-1,29
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 95 %)		-1,60 (-1,90, -1,30)	-1,60 (-1,90, -1,29)
N	225	225	216
Poids corporel (kg)			
Valeur initiale (moyenne)	76,23	77,08	77,50
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)

¹ Moyenne ajustée en fonction de la valeur initiale

² Les analyses de l'effet du traitement sur le taux d'HbA1c ont été effectuées pour l'ensemble des données avec une imputation d'échec pour les patients n'ayant pas terminé l'essai, établi d'après le pourcentage de patients satisfaisant aux critères de réponse.

* Valeur de $p < 0,0001$

Le taux d'HbA1c a été mesuré pour la première fois six semaines après le début de la période de traitement. Une réduction significative du taux d'HbA1c a été observée avec JARDIANCE à 10 mg et à 25 mg par rapport au placebo (-0,58 % et -0,6 %, respectivement; $p < 0,0001$) et s'est maintenue au fil du temps.

En appoint à la pioglitazone (avec ou sans metformine) (essai 1245.19)

L'efficacité et l'innocuité de JARDIANCE ont été évaluées dans un essai de 24 semaines contrôlé par placebo et mené à double insu chez des patients pour qui l'association de la metformine et de la pioglitazone ou la pioglitazone seule n'était pas suffisante. Comme l'indique le Tableau 14, l'association de JARDIANCE et de pioglitazone (dose moyenne ≥ 30 mg), avec ou sans metformine, a permis des réductions statistiquement significatives ($p < 0,0001$) du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun et du poids corporel par rapport au placebo à la semaine 24.

Tableau 14 : Résultats d'un essai de 24 semaines (DOR) contrôlé par placebo portant sur JARDIANCE en appoint à la pioglitazone

Paramètre d'efficacité	Placebo	JARDIANCE à 10 mg	JARDIANCE à 25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Valeur initiale (moyenne)	8,16	8,07	8,06
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
Patients² (%) atteignant un taux d'HbA1c < 7 %	9,7	27,9	31,5
N	165	163	168
Glycémie à jeun (mmol/L)			
Valeur initiale (moyenne)	8,43	8,44	8,43
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	0,37	-0,94	-1,23
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-1,32 (-1,72, -0,91)	-1,61 (-2,01, -1,21)
N	165	165	168
Poids corporel (kg)			
Valeur initiale (moyenne)	78,1	77,97	78,93
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	0,34	-1,62	-1,47
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)

¹ Moyenne ajustée en fonction de la valeur initiale

² Les analyses de l'effet du traitement sur le taux d'HbA1c ont été effectuées pour l'ensemble des données avec une imputation d'échec pour les patients n'ayant pas terminé l'essai, établi d'après le pourcentage de patients satisfaisant aux critères de réponse.

* Valeur de $p < 0,0001$

Le taux d'HbA1c a été mesuré pour la première fois six semaines après le début de la période de traitement. Une réduction significative du taux d'HbA1c a été observée avec JARDIANCE à 10 mg et à 25 mg par rapport au placebo (-0,4 % et -0,51 %, respectivement; $p < 0,0001$) et s'est maintenue au fil du temps.

Patients atteints de diabète sucré de type 2 n'ayant pas obtenu un équilibre glycémique adéquat avec un traitement par la linagliptine et la metformine (Étude 1275.9)

Après une période de traitement en mode ouvert de 16 semaines par la metformine ($\geq 1\ 500$ mg/jour) et la linagliptine à 5 mg, les patients atteints de diabète sucré de type 2 qui n'avaient pas obtenu un équilibre glycémique adéquat ont été répartis aléatoirement (1:1:1) pour recevoir pendant 24 semaines un traitement à double insu par la metformine + GLYXAMBI à 10 mg/5 mg (empagliflozine à 10 mg + linagliptine à 5 mg), la metformine + GLYXAMBI à 25 mg/5 mg (empagliflozine à 25 mg + linagliptine à 5 mg) ou la metformine + la linagliptine à 5 mg (traitement de fond). L'étude n'était pas conçue pour évaluer l'efficacité de GLYXAMBI à 25 mg/5 mg chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 qui n'avaient pas obtenu un équilibre glycémique adéquat avec un traitement par GLYXAMBI à 10 mg/5 mg.

Environ 15 % des patients répartis aléatoirement étaient âgés de 65 ans et plus (2 % étaient âgés de 75 ans et plus). Environ 58 % des patients étaient de race blanche, 27 % de race asiatique et 9 % de race noire. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 30,2 kg/m². Environ 62 % des patients avaient reçu un diagnostic de diabète sucré de type 2 depuis plus de 5 ans, et environ 7 % depuis 1 an ou moins.

Dans le cadre de cette étude, le paramètre d'évaluation principal était la variation par rapport à la valeur initiale du taux d'HbA1c à la semaine 24. Les paramètres d'évaluation secondaires clés étaient la variation par rapport aux valeurs initiales de la glycémie à jeun et du poids corporel à la semaine 24. Le traitement par la metformine + GLYXAMBI à 10 mg/5 mg et celui par la metformine + GLYXAMBI à 25 mg/5 mg ont chacun procuré des améliorations statistiquement significatives du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun et du poids corporel après 24 semaines de traitement comparativement au traitement par la metformine + la linagliptine à 5 mg (voir le Tableau 15).

La proportion de patients ayant un taux d'HbA1c initial $\geq 7,0$ % qui avaient atteint le taux cible d'HbA1c < 7 % à la semaine 24 était de 37,0 % dans le groupe metformine + GLYXAMBI à 10 mg/5 mg, de 32,7 % dans le groupe metformine + GLYXAMBI à 25 mg/5 mg, et de 17,0 % dans le groupe metformine + linagliptine à 5 mg.

Tableau 15 : Paramètres d'efficacité de l'étude clinique comparant GLYXAMBI + metformine à la linagliptine + la metformine chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 n'ayant pas obtenu un équilibre glycémique adéquat avec un traitement par la linagliptine + metformine (étude 1275.9)

	GLYXAMBI à 10 mg/5 mg + metformine	GLYXAMBI à 25 mg/5 mg + metformine	Linagliptine à 5 mg + metformine
Paramètre d'efficacité			
HbA1c (%) – 24 semaines²			
N ¹	109	110	106
Valeur initiale (moyenne)	7,97	7,97	7,96
Variation par rapport à la valeur initiale	-0,65	-0,56	0,14

(moyenne ajustée)			
Différence par rapport à la linagliptine à 5 mg + metformine (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-0,79 (-1,02, -0,55) $p < 0,001$	-0,70 (-0,93, -0,46) $p < 0,001$	
Glycémie à jeun (mmol/L) – 24 semaines²			
N ¹	109	109	106
Valeur initiale (moyenne)	9,32	9,44	9,04
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-1,46	-1,75	0,34
Différence par rapport à la linagliptine à 5 mg + metformine (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-1,80 (-2,31, -1,28) $p < 0,01$	-2,09 (-2,61, -1,57) $p < 0,01$	
Poids corporel (kg) – 24 semaines²			
N ¹	109	110	106
Valeur initiale (moyenne), kg	88,4	84,4	82,3
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-3,1	-2,5	-0,3
Différence par rapport à la linagliptine à 5 mg + metformine (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-2,8 (-3,5, -2,1) $p < 0,01$	-2,2 (-2,9, -1,5) $p < 0,01$	

Abréviations : GLYXAMBI à 10 mg/5 mg = empagliflozine à 10 mg + linagliptine à 5 mg; GLYXAMBI à 25 mg/5 mg = empagliflozine à 25 mg + linagliptine à 5 mg

¹ N = Ensemble des analyses : patients traités pour lesquels la valeur initiale avant la répartition aléatoire ainsi qu'au moins une valeur de l'HbA1c en cours de traitement étaient connues.

² Le modèle mixte de mesures répétées sur l'ensemble des données (cas observés) incluait le taux d'HbA1c initial, le DFG initial (modification du régime alimentaire en présence d'une néphropathie), l'emplacement géographique, la visite, le traitement et l'interaction entre le traitement et la visite. Pour la glycémie à jeun, la valeur initiale a aussi été incluse. Pour le poids, la valeur initiale a aussi été incluse.

En appoint aux injections quotidiennes multiples d'insuline basale et prandiale (avec ou sans metformine) (essai 1245.49)

L'efficacité et l'innocuité de JARDIANCE en appoint à des injections quotidiennes multiples d'insuline basale et prandiale, avec ou sans metformine, ont été évaluées aux semaines 18 et 52 dans le cadre d'un essai à répartition aléatoire, contrôlé par placebo, mené à double insu portant sur l'empagliflozine à 10 mg et à 25 mg. De la semaine 1 à 18, les patients recevaient une dose stable d'insuline. De la semaine 19 à 40, les doses d'insuline étaient ajustées au besoin afin d'atteindre les cibles glycémiques établies (glycémie à jeun : 5,5 mmol/L; glycémie postprandiale : 7,8 mmol/L). De la semaine 41 à 52, les patients recevaient à nouveau une dose d'insuline stable, la dose étant ajustée pour des raisons d'innocuité uniquement. Les mélanges d'insuline, l'insuline régulière ou les mélanges d'analogues de l'insuline n'ont pas été étudiés.

Le paramètre d'évaluation principal était la variation par rapport à la valeur initiale du taux d'HbA1c après 18 semaines de traitement (ensemble des analyses). Comme l'indique le Tableau 16, JARDIANCE à 10 mg et à 25 mg avaient entraîné des réductions statistiquement significatives du taux d'HbA1c par rapport au placebo à la semaine 18.

Tableau 16 : Résultats d'un essai de 18 semaines (DOR, ensemble des analyses) contrôlé par placebo portant sur JARDIANCE en association avec l'insuline, avec ou sans metformine

Paramètre d'efficacité	Placebo	JARDIANCE à 10 mg	JARDIANCE à 25 mg
Tous les patients, N	188	186	189
Insuline seulement, N (%)	53 (28,2)	58 (31,2)	52 (27,5)
HbA1c (%)			
Valeur initiale moyenne ² (ET)	8,44 (0,10)	8,32 (0,10)	8,31 (0,11)
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale ¹ (ET) (à la semaine 18)	-0,33 (0,10)	-0,79 (0,10)	-0,96 (0,10)
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)	–	-0,46 (-0,78, -0,14)	-0,62 (-0,95, -0,29)
Valeur de <i>p</i>	–	0,0016	<0,0001
Insuline + metformine, N (%)	135 (71,8)	128 (68,8)	137 (72,5)
HbA1c (%)			
Valeur initiale moyenne ² (ET)	8,29 (0,06)	8,42 (0,06)	8,29 (0,06)
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale ¹ (ET) (à la semaine 18)	-0,58 (0,06)	-0,99 (0,06)	-1,03 (0,06)
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)	–	-0,41 (-0,61, -0,21)	-0,45 (-0,65, -0,25)
Valeur de <i>p</i>	–	<0,0001	<0,0001

La dose de fond d'insuline ne pouvait pas être modifiée pendant les 18 premières semaines de l'étude.

ET = erreur-type; DOR = dernières observations reportées

¹ Moyenne ajustée en fonction de la valeur initiale du taux d'HbA1c et du DFGc, et de la région géographique

² Le modèle utilisait le taux d'HbA1c initial ($p < 0,0001$) comme covariable linéaire et le DFGc initial (formule de MDRD [Modification of Diet in Renal Disease]) ($p = 0,7812$), le traitement ($p < 0,0001$), le traitement de fond initial ($p = 0,0541$) et l'interaction entre traitement et traitement de fond initial ($p = 0,3254$) comme effets fixes.

Tension artérielle

Les effets de JARDIANCE sur la tension artérielle ont été évalués dans le cadre d'une étude à double insu et contrôlée par placebo d'une durée de 12 semaines menée auprès de patients atteints de diabète de type 2 et d'hypertension recevant divers antidiabétiques et un maximum de 2 antihypertenseurs. Le traitement par JARDIANCE administré 1 fois par jour a entraîné une réduction statistiquement significative de la tension artérielle systolique et de la tension artérielle diastolique moyennes sur 24 heures mesurées par moniteur ambulatoire de la tension artérielle (voir Tableau 17).

Le traitement par JARDIANCE a également entraîné une réduction de la tension artérielle systolique (TAS) en position assise (changement par rapport à la valeur initiale de -0,67 mmHg pour le placebo, de -4,60 mmHg pour l'empagliflozine à 10 mg et de -5,47 mmHg pour l'empagliflozine à 25 mg) et de la tension artérielle diastolique (TAD) en position assise (changement par rapport à la valeur initiale de -1,13 mmHg pour le placebo, de -3,06 mmHg pour l'empagliflozine à 10 mg et de -3,02 mmHg pour l'empagliflozine à 25 mg) à la semaine 12.

Tableau 17 : Résultats de la surveillance ambulatoire de la tension artérielle sur 24 heures à la semaine 12 (DOR) dans une étude contrôlée par placebo sur JARDIANCE menée auprès de patients atteints de diabète de type 2 et d'hypertension non maîtrisée[#] (ensemble des analyses)

Paramètre d'efficacité	Placebo	JARDIANCE à 10 mg	JARDIANCE à 25 mg
N	271	276	276
TAS sur 24 heures à la semaine 12			
Valeur initiale (moyenne)	131,72	131,34	131,18
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	0,48	-2,95	-3,68
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 95 %)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
TAD sur 24 heures à la semaine 12			
Valeur initiale (moyenne)	75,16	75,13	74,64
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	0,32	-1,04	-1,40
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 95 %)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

³ Analyse des patients ayant terminé l'étude

[#] Patients présentant une TAS moyenne en position assise de 130 à 159 mmHg et une TAD de 80 à 99 mmHg à la sélection

¹ Moyenne ajustée en fonction de la valeur initiale

* Valeur de $p < 0,0001$

** Valeur de $p = 0,0008$

DOR = dernière observation reportée

Utilisation chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire établie (EMPA-REG OUTCOME; étude 1245.25)

EMPA-REG OUTCOME est une étude multicentrique, multinationale, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles reposant sur la survenue d'événements et visant à évaluer l'effet de JARDIANCE en appoint au traitement standard sur la réduction des événements cardiovasculaires chez des patients atteints de diabète de type 2 présentant au moins une maladie cardiovasculaire établie parmi les suivantes : coronaropathie, maladie artérielle périphérique, antécédents d'infarctus du myocarde (IM) et antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC).

L'étude a été menée auprès de patients dont le DFGe était égal ou supérieur à 30 mL/min/1,73 m².

Le paramètre d'évaluation principal était le temps écoulé avant la survenue d'un premier événement inclus dans le paramètre composé, soit le décès d'origine cardiovasculaire, l'IM non mortel ou l'AVC non mortel (événements cardiovasculaires indésirables majeurs [ÉCIM-3]). Le paramètre d'évaluation secondaire composé clé était l'ÉCIM-4 (c.-à-d. l'ÉCIM-3 plus l'hospitalisation pour angine instable). Les autres paramètres d'évaluation prédéterminés et attestés incluaient le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde mortel/non mortel, l'AVC mortel/non mortel, l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et la mortalité toutes causes confondues. Les patients n'ayant présenté aucun événement étaient considérés comme tronqués à la fin de leur période d'observation individuelle.

Au total, 7 020 patients ont été traités (empagliflozine à 10 mg : 2 345, empagliflozine à 25 mg : 2 342, placebo : 2 333) pendant une durée médiane de 2,6 ans et suivis pendant une durée médiane de 3,1 ans.

Les données démographiques et autres caractéristiques initiales, y compris les médicaments de fond pour le traitement du diabète et la maladie cardiovasculaire, étaient semblables entre les groupes de traitement.

La population était composée de 72,4 % de patients de race blanche, de 21,6 % d'Asiatiques et de 5,1 % de patients de race noire. L'âge moyen des patients était de 63 ans (9,3 % des patients étaient âgés d'au moins 75 ans) et 71,5 % d'entre eux étaient des hommes.

Au moment de la randomisation, 75,6 % des patients présentaient une coronaropathie (dont 46,6 % avec des antécédents d'infarctus du myocarde), 23,3 % avaient des antécédents d'AVC et 20,8 % étaient atteints d'une maladie artérielle périphérique. Au total, 80,3 % des patients présentaient seulement 1 de ces 3 facteurs au début de l'étude, alors que 17,3 % des patients avaient 2 des 3 facteurs et 1,6 % présentaient les 3 facteurs de risque élevé. Dix pour cent des patients présentaient des antécédents d'insuffisance cardiaque.

Au début de l'étude, environ 81 % des patients étaient traités par des inhibiteurs du système rénine-angiotensine, 65 % par des bêta-bloquants, 43 % par des diurétiques, 89 % par des anticoagulants et 81 % par des hypolipémiants. Environ 74 % des patients recevaient un traitement par la metformine, 48 % par l'insuline et 43 % par une sulfonylurée au début de l'étude.

Le taux d'HbA1c moyen était de 8,1 % au début de l'étude.

Au début de l'étude, 52,2 % des patients présentaient un DFGe de 60 à 90 mL/min/1,73 m², 17,8 % présentaient un DFGe entre 45 et 60 mL/min/1,73 m² et 7,7 % présentaient un DFGe entre 30 et 45 mL/min/1,73 m².

En moyenne, la TAS était de 135 mmHg, la TAD de 77 mmHg, le taux de cholestérol LDL de 2,22 mmol/L et le taux de cholestérol HDL de 1,14 mmol/L au début de l'étude.

Paramètre d'évaluation principal composé d'ÉCIM : L'analyse principale des ÉCIM-3 était basée sur l'ensemble des patients traités et tenait compte de tous les événements survenus jusqu'à la fin de l'étude pour chaque patient. Selon l'évaluation hiérarchique de la non-infériorité et de la supériorité, les résultats combinés pour le groupe de traitement par l'empagliflozine à 10 et à 25 mg (tous les patients traités par l'empagliflozine) étaient :

- Non-inférieurs au placebo étant donné que la limite supérieure de l'IC à 95,02 % était inférieure à 1,3; et
- Supérieurs au placebo étant donné que la limite supérieure de l'IC à 95,02 % était inférieure à 1,0.

Tableau 18 : Régression de Cox pour le temps écoulé avant le premier événement du paramètre ÉCIM-3; tous les groupes JARDIANCE vs placebo – patients traités

	Placebo	Tous les groupes JARDIANCE
Patients analysés, N (100 %)	2 333	4 687
Patients présentant un événement, N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Taux d'incidence par 1 000 années à risque	43,9	37,4
Rapport des risques instantanés (RRI) vs placebo	–	0,86
(IC à 95,02 %) ¹		(0,74, 0,99)
(IC à 95 %)		(0,74, 0,99)
Valeur <i>p</i> pour RRI ≥1,3 (unilatérale)		<0,0001
Valeur <i>p</i> pour RRI ≥1,0 (unilatérale)		0,0191
Valeur <i>p</i> (bilatérale)		0,0382

¹ Selon le niveau alpha réduit de 0,0249 résultant de l'analyse intérimaire

L'effet du traitement reflétait une réduction significative des décès d'origine cardiovasculaire, mais il n'y a eu aucun changement significatif au niveau des IM non mortels ou des AVC non mortels.

Les résultats pour le paramètre d'évaluation composé ÉCIM-4, y compris l'hospitalisation pour angine instable, étaient non inférieurs, mais non supérieurs à ceux du placebo.

Autres paramètres d'évaluation cardiovasculaires attestés

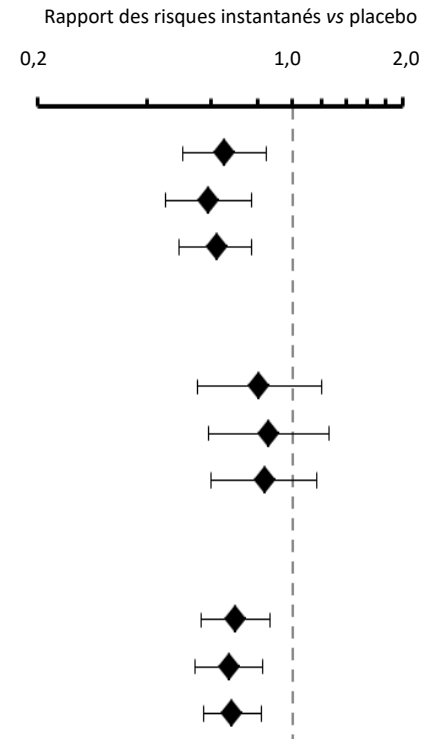
Paramètres d'évaluation relatifs à la mortalité

Une réduction de la mortalité toutes causes confondues a été observée avec JARDIANCE et est attribuable à la réduction des décès d'origine cardiovasculaire. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre JARDIANCE et le placebo au niveau de la mortalité d'origine non cardiovasculaire.

Tableau 19 : Sommaire des paramètres d'évaluation relatifs aux décès – Patients traités

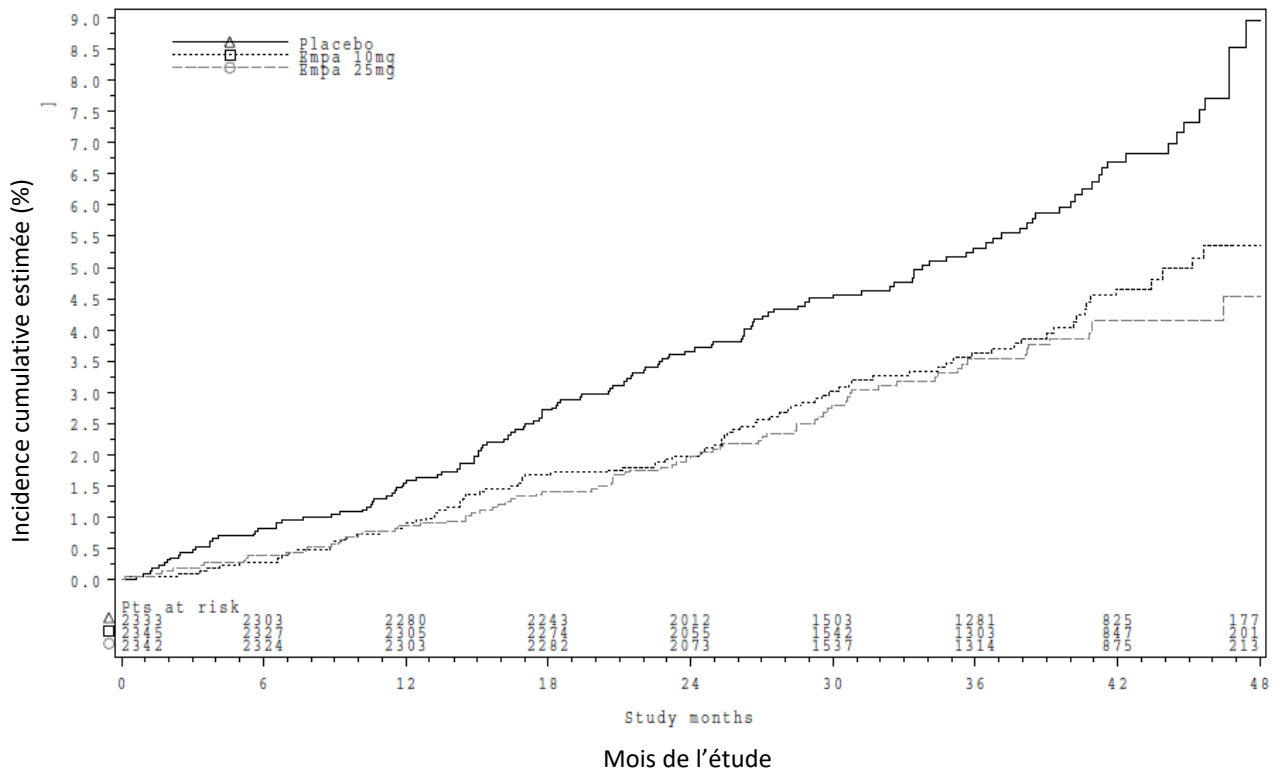
Traitement	Patients avec événement, n (%)	Incidence/ 1 000 p-a	Comparaison vs placebo			
			RRI	IC à 95 %	Valeur <i>p</i>	
Décès d'origine CV						
Placebo	137 (5,9)	20,2	–	–	–	–
Empa à 10 mg	90 (3,8)	13,0	0,65	0,50	0,85	0,0016
Empa à 25 mg	82 (3,5)	11,8	0,59	0,45	0,77	0,0001
Tous les groupes empa	172 (3,7)	12,4	0,62	0,49	0,77	<0,0001
Décès d'origine non CV						
Placebo	57 (2,4)	8,4	–	–	–	–
Empa à 10 mg	47 (2,0)	6,8	0,81	0,55	1,20	0,2909
Empa à 25 mg	50 (2,1)	7,2	0,86	0,59	1,26	0,4400

Tous les groupes empa	97 (2,1)	7,0	0,84	0,60	1,16	0,2852
Mortalité toutes causes confondues						
Placebo	194 (8,3)	28,6	–	–	–	–
Empa à 10 mg	137 (5,8)	19,8	0,70	0,56	0,87	0,0013
Empa à 25 mg	132 (5,6)	19,0	0,67	0,54	0,83	0,0003
Tous les groupes empa	269 (5,7)	19,4	0,68	0,57	0,82	<0,0001



Dans le graphique, le losange indique le RRI, et les barres, les IC à 95 % pour le RRI de l'empagliflozine vs le placebo.

Figure 5 : Incidence estimée pour le temps écoulé avant le décès d'origine CV, doses individuelles d'empagliflozine vs placebo – patients traités



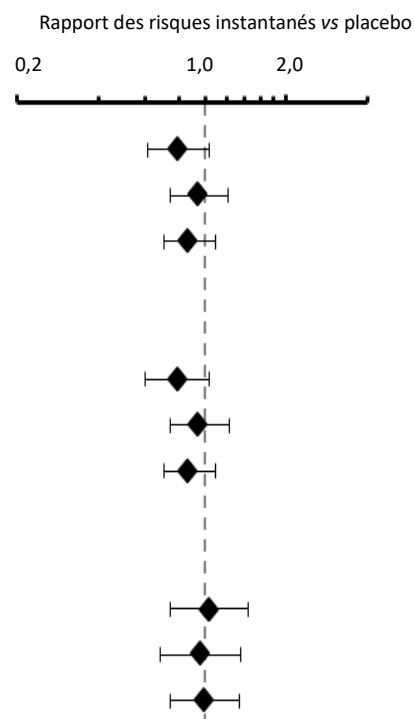
Dans le cadre de cet essai, 1 819 patients présentaient un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m². Les résultats relatifs aux décès d'origine cardiovasculaire chez ce sous-groupe de patients correspondaient aux résultats globaux. L'efficacité et l'innocuité de JARDIANCE n'ont pas été établies pour les patients présentant une insuffisance rénale grave, une néphropathie terminale ou qui sont sous dialyse.

Infarctus du myocarde (IM) et hospitalisation pour angine instable

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre JARDIANCE et le placebo pour les IM mortels/non mortels, les IM non mortels ou l'hospitalisation pour angine instable.

Tableau 20 : Sommaire des paramètres d'évaluation relatifs à l'IM – patients traités

Traitement	Patients avec événement, n (%)	Incidence/ 1 000 p-a	Comparaison vs placebo			
			RRI	IC à 95 %	Valeur p	
IM (mortel/non mortel)						
Placebo	126 (5,4)	19,3	–	–	–	–
Empa à 10 mg	101 (4,3)	15,2	0,79	0,61	1,03	0,0852
Empa à 25 mg	122 (5,2)	18,3	0,95	0,74	1,22	0,7141
Tous les groupes empa	223 (4,8)	16,8	0,87	0,70	1,09	0,2302
IM non mortel						
Placebo	121 (5,2)	18,5	–	–	–	–
Empa à 10 mg	96 (4,1)	14,4	0,79	0,60	1,03	0,0769
Empa à 25 mg	117 (5,0)	17,6	0,95	0,74	1,23	0,7114
Tous les groupes empa	213 (4,5)	16,0	0,87	0,70	1,09	0,2189
Hospitalisation pour angine instable						
Placebo	66 (2,8)	10,0	–	–	–	–
Empa à 10 mg	69 (2,9)	10,4	1,03	0,74	1,45	0,8509
Empa à 25 mg	64 (2,7)	9,5	0,96	0,68	1,35	0,7981
Tous les groupes empa	133 (2,8)	10,0	0,99	0,74	1,34	0,9706

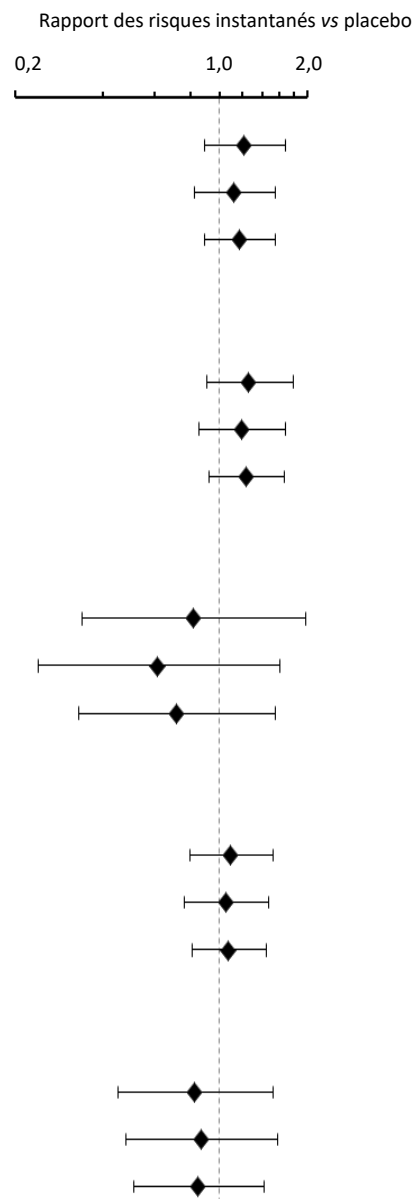


AVC

Pour ce qui est des paramètres d'évaluation relatifs à l'AVC mortel/non mortel et l'AVC non mortel, des tendances non favorables non significatives ont été observées dans les groupes sous empagliflozine. La majorité de ce déséquilibre était dû aux événements survenus après la fin du traitement (plus de 90 jours après l'arrêt du traitement). En ce qui a trait aux accidents ischémiques transitoires, une tendance favorable non significative a été observée. La majorité des AVC était de nature ischémique (149 des 164 cas pour l'empagliflozine, 62 des 69 cas pour le placebo).

Tableau 21 : Sommaire des paramètres d'évaluation relatifs à la maladie vasculaire cérébrale – patients traités

Traitement	Patients avec événement, n (%)	Incidence/ 1 000 p-a	Comparaison vs placebo			
			RRI	IC à 95 %	Valeur p	
AVC (mortel/non mortel)						
Placebo	69 (3,0)	10,5	–	–	–	–
Empa à 10 mg	85 (3,6)	12,7	1,22	0,89	1,68	0,2119
Empa à 25 mg	79 (3,4)	11,8	1,13	0,82	1,56	0,4594
Tous les groupes empa	164 (3,5)	12,3	1,18	0,89	1,56	0,2567
AVC non mortel						
Placebo	60 (2,6)	9,1	–	–	–	–
Empa à 10 mg	77 (3,3)	11,5	1,27	0,91	1,79	0,1593
Empa à 25 mg	73 (3,1)	10,9	1,20	0,85	1,69	0,2954
Tous les groupes empa	150 (3,2)	11,2	1,24	0,92	1,67	0,1638
AVC mortel						
Placebo	11 (0,5)	1,6	–	–	–	–
Empa à 10 mg	9 (0,4)	1,3	0,82	0,34	1,98	0,6572
Empa à 25 mg	7 (0,3)	1,0	0,62	0,24	1,61	0,3275
Tous les groupes empa	16 (0,3)	1,2	0,72	0,33	1,55	0,4015
AVC survenu sous traitement (mortel/non mortel)*						
Placebo	66 (2,8)	11,1	–	–	–	–
Empa à 10 mg	74 (3,2)	12,0	1,10	0,79	1,53	0,5773
Empa à 25 mg	72 (3,1)	11,6	1,06	0,76	1,48	0,7229
Tous les groupes empa	146 (3,1)	11,8	1,08	0,81	1,45	0,6014
Accident ischémique transitoire (AIT)						
Placebo	23 (1,0)	3,5	–	–	–	–
Empa à 10 mg	19 (0,8)	2,8	0,83	0,45	1,53	0,5603
Empa à 25 mg	20 (0,9)	2,9	0,87	0,48	1,58	0,6357
Tous les groupes empa	39 (0,8)	2,9	0,85	0,51	1,42	0,5368



*Y compris tous les événements survenus jusqu'à 90 jours après l'arrêt du traitement

Réduction du risque d'insuffisance cardiaque nécessitant l'hospitalisation ou du risque de décès dû à l'insuffisance cardiaque

JARDIANCE a réduit de façon significative le risque d'insuffisance cardiaque nécessitant l'hospitalisation et les cas d'insuffisance cardiaque nécessitant l'hospitalisation ou de décès dus à l'insuffisance cardiaque comparativement au placebo.

Tableau 22 : Sommaire des paramètres d'évaluation relatifs à l'insuffisance cardiaque – patients traités

Traitement	Patients avec événement, n (%)	Incidence/ 1 000 p-a	Comparaison vs placebo			
			RRI	IC à 95 %		Valeur p
Insuffisance cardiaque nécessitant l'hospitalisation						
Placebo	95 (4,1)	14,5	–	–	–	–
Empa à 10 mg	60 (2,6)	8,9	0,62	0,45	0,86	0,0044
Empa à 25 mg	66 (2,8)	9,8	0,68	0,50	0,93	0,0166
Tous les groupes empa	126 (2,7)	9,4	0,65	0,50	0,85	0,0017
Insuffisance cardiaque nécessitant l'hospitalisation ou décès dû à l'insuffisance cardiaque						
Placebo	104 (4,5)	15,8	–	–	–	–
Empa à 10 mg	62 (2,6)	9,2	0,59	0,43	0,81	0,0010
Empa à 25 mg	67 (2,9)	9,9	0,63	0,46	0,86	0,0034
Tous les groupes empa	129 (2,8)	9,6	0,61	0,47	0,79	0,0002

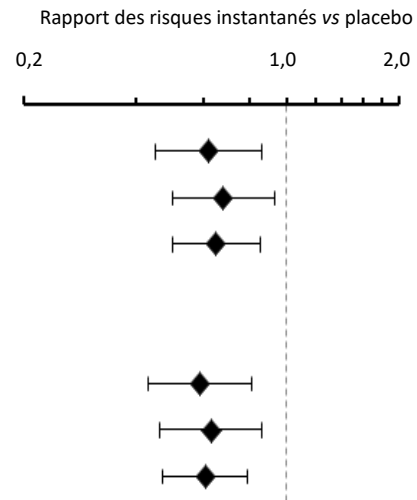
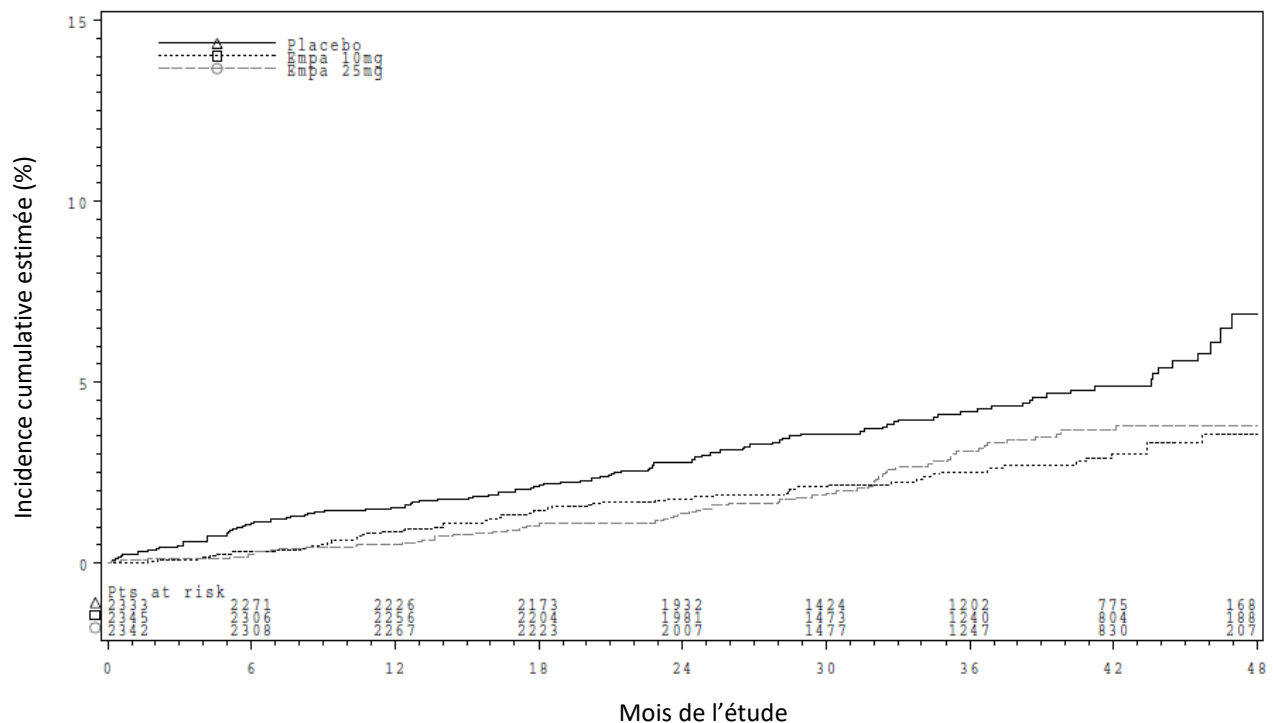


Figure 6 : Incidence cumulative estimée pour le temps écoulé avant la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou le premier décès pour cause d'aggravation de l'insuffisance cardiaque – doses individuelles d'empagliflozine vs placebo – patients traités



Autre

Utilisation chez des patients atteints de diabète de type 2 et présentant une insuffisance rénale (étude 1245.36)

L'efficacité et l'innocuité de JARDIANCE en appoint au traitement antidiabétique ont été évaluées chez 738 patients atteints de diabète de type 2 et présentant divers degrés d'insuffisance rénale (DFGe initial inférieur à 90 mL/min/1,73 m²) dans le cadre d'une étude de 52 semaines à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et menée à double insu avec groupes parallèles.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, le traitement par JARDIANCE à 10 mg et à 25 mg avait entraîné une réduction statistiquement significative du taux d'HbA1c à la semaine 24 comparativement au placebo. Bien que la dose initiale recommandée de JARDIANCE soit de 10 mg, cette dose n'a été étudiée que chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Chez les patients atteints de diabète de type 2 et présentant une insuffisance rénale modérée ou grave, la dose de 25 mg de JARDIANCE a été utilisée. L'efficacité hypoglycémiante de JARDIANCE à 25 mg diminuait à mesure que la fonction rénale diminuait (voir Tableau 23). Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave, JARDIANCE à 25 mg n'avait pas diminué le taux d'HbA1c à la semaine 24 et était associé à plus d'effets indésirables.

Tableau 23 : Résultats à la semaine 24 (DOR) d'une étude contrôlée par placebo portant sur JARDIANCE chez des patients atteints de diabète de type 2 et présentant une insuffisance rénale (ensemble des analyses)

Paramètre d'efficacité	Placebo	JARDIANCE		Placebo	JARDIANCE 25 mg	Placebo	JARDIANCE 25 mg
		10 mg	25 mg				
	Légère (DFGe ≥60 à <90 mL/min/1,73 m ²)			Modérée (stade 3A) (DFGe ≥45 à <60 mL/min/1,73 m ²)		Modérée (stade 3B) (DFGe ≥30 à <45 mL/min/1,73 m ²)	
N (%)	95 (12,9)	98 (13,3)	97 (13,1)	89 (12,1)	91 (12,3)	98 (13,3)	96 (13,0)
HbA1c (%)							
Valeur initiale (moyenne)	8,09	8,02	7,96	8,08	8,12	8,01	7,95
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	0,06	-0,46	-0,63	-0,09	-0,54	0,17	-0,21
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 95 %)		0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,46* (-0,66, -0,27)		-0,39* (-0,58, -0,19)

¹ Moyenne ajustée en fonction de la valeur initiale

* $p < 0,0001$

Insuffisance cardiaque

Tableau 24 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints d'insuffisance cardiaque dans les essais cliniques

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n=nombre) randomisés / traités	Âge moyen (Plage)	Sexe (%H/F)
1245.121 EMPEROR-Reduced	Étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	Empagliflozine à 10 mg vs placebo + traitement standard Comprimés, voie orale, une fois par jour Traitement : basé sur la survenue d'événements Suivi : environ 15,7 mois	Total : 3 730/3 726 Empagliflozine : 10 mg : 1 863/1 863 Placebo : 1 867/1 863	66,8 ans (plage : 25-94 ans)	H : 76,1 % F : 23,9 %
1245.110 EMPEROR-Preserved	Étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	Empagliflozine à 10 mg vs placebo + traitement standard Comprimés, voie orale, une fois par jour Traitement : basé sur la survenue d'événements Suivi : environ 26,2 mois	Total : 5 988/5 985 Empagliflozine : 10 mg : 2 997/2 996 Placebo : 2 991/2 989	71,9 ans (plage : 22-100 ans)	H : 55,3 % F : 44,7 %
1245.204 EMPULSE	Étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	Empagliflozine à 10 mg vs placebo + traitement standard Comprimés, voie orale, une fois par jour traitement : 90 jours après la stabilisation clinique.	Total : 530/524 Empagliflozine : 10 mg : 265/260 Placebo : 265/264	68,5 ans (plage : 22-98 ans)	H : 66 % F : 34 %

JARDIANCE a fait l'objet d'une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (EMPEROR-Reduced) menée auprès de patients présentant une insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite (FEVG \leq 40 %) comme traitement d'appoint aux soins standard. JARDIANCE a également fait l'objet d'une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo

(EMPEROR-Preserved) menée auprès de patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection préservée (FEVG >40 %) comme traitement d'appoint aux soins standard.

JARDIANCE a fait l'objet d'un essai à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo et à groupes parallèles (EMPULSE) mené auprès de patients hospitalisés en raison d'insuffisance cardiaque aiguë (*de novo* ou insuffisance cardiaque chronique décompensée) indépendamment de la fraction d'éjection après la stabilisation initiale de l'état du patient.

Utilisation chez des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite (FEVG ≤40 %) (EMPEROR-Reduced; étude 1245.121)

Une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (EMPEROR-Reduced) a été menée auprès de 3 730 patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique et présentant une fraction d'éjection réduite (FEVG ≤40 %) afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de JARDIANCE à 10 mg une fois par jour administrée en appoint au traitement standard pour l'insuffisance cardiaque.

Au total, 1 863 patients ont été randomisés pour recevoir JARDIANCE à 10 mg (placebo : 1 867 patients) et ont été suivis pendant une durée médiane de 15,7 mois. La population étudiée était composée de 76,1 % d'hommes et de 23,9 % de femmes avec un âge moyen de 66,8 ans (plage : 25 à 94 ans); 62 % des patients randomisés atteints d'ICFEr étaient âgés de 65 ans ou plus et 26,8 % étaient âgés de 75 ans ou plus.

Parmi la population étudiée, 70,5 % des patients étaient de race blanche, 18,0 % étaient asiatiques et 6,9 % étaient de race noire/afro-américaine.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque au début de l'étude comprenait des inhibiteurs de l'ECA/des antagonistes du récepteur de l'angiotensine/des inhibiteurs du récepteur de la néprilysine (88,3 %), 19,5 % des patients recevaient un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine, des bêta-bloquants (94,7 %), des diurétiques (95,0 %) et des antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (71,3 %). De plus, 31,4 % des patients avaient un défibrillateur cardiaque implantable et 11,8 % des patients recevaient un traitement de resynchronisation cardiaque.

Lors de la randomisation, 75,1 % des patients correspondaient à la classe II de la NYHA, 24,4 % à la classe III et 0,5 % à la classe IV. La FEVG moyenne était de 27,5 % et 73,2 % des patients avaient une FEVG ≤30 %. Environ la moitié des patients (49,8 %) étaient atteints de diabète.

L'étude a inclus des patients ayant un DFGe égal ou supérieur à 20 mL/min/1,73 m². Au début de l'étude, le DFGe moyen était de 62,0 mL/min/1,73 m² et le rapport albumine urinaire/créatinine urinaire (RACU) moyen était de 22 mg/g (2,49 mg/mmol). Environ la moitié des patients (51,7 %) avaient un DFGe ≥60 mL/min/1,73 m², 24,1 % avaient un DFGe de 45 à <60 mL/min/1,73 m², 18,6 % avaient un DFGe de 30 à <45 mL/min/1,73 m² et 5,3% avaient un DFGe de 20 à <30 mL/min/1,73 m².

Le paramètre d'évaluation principal était le temps écoulé avant la survenue du premier décès d'origine cardiovasculaire attesté ou d'une première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HIC) attestée. La survenue d'une HIC attestée (première et récurrente) a été incluse dans les tests de confirmation.

JARDIANCE s'est avéré supérieur pour réduire le risque du paramètre d'évaluation principal composé de décès d'origine cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque par rapport au placebo. De plus, JARDIANCE a réduit de façon significative le risque de survenue d'une HIC (première et récurrente). Voir Tableau 25 et Figure 7.

Tableau 25 : Effet du traitement pour le paramètre d'évaluation principal composé, ses composants et le paramètre d'évaluation secondaire clé inclus dans les tests de confirmation prédéterminés

	Placebo	JARDIANCE à 10 mg
N	1 867	1 863
Temps écoulé avant le premier décès CV ou la première HIC, N (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
Rapport des risques instantanés vs placebo (IC à 95,04 %)**		0,75 (0,65, 0,86)
Valeur <i>p</i> pour la supériorité		<0,0001
Décès CV, N (%)*	202 (10,8)	187 (10,0)
Rapport des risques instantanés vs placebo (IC à 95 %)		0,92 (0,75, 1,12)
Valeur <i>p</i>		0,4113
HIC (première occurrence), N (%)*	342 (18,3)	246 (13,2)
Rapport des risques instantanés vs placebo (IC à 95 %)		0,69 (0,59, 0,81)
Valeur <i>p</i>		<0,0001
HIC (première et récurrente), nbre d'événements	553	388
Rapport des risques instantanés vs placebo (IC à 95,04 %)**		0,70 (0,58, 0,85)
Valeur <i>p</i>		0,0003

CV = cardiovasculaire, HIC = hospitalisation pour insuffisance cardiaque

*non contrôlée pour erreur de type 1

**En raison d'une analyse intermédiaire, un intervalle de confiance bilatéral de 95,04 % a été appliqué, ce qui correspond à une valeur *p* inférieure à 0,0496 pour la signification. Les décès d'origine CV et les événements HIC ont été jugés par un comité d'événements cliniques indépendant et analysés sur la base de l'ensemble des sujets randomisés.

Figure 7 : Temps avant la survenue du premier décès d'origine cardiovasculaire ou de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (paramètre d'évaluation principal composé)

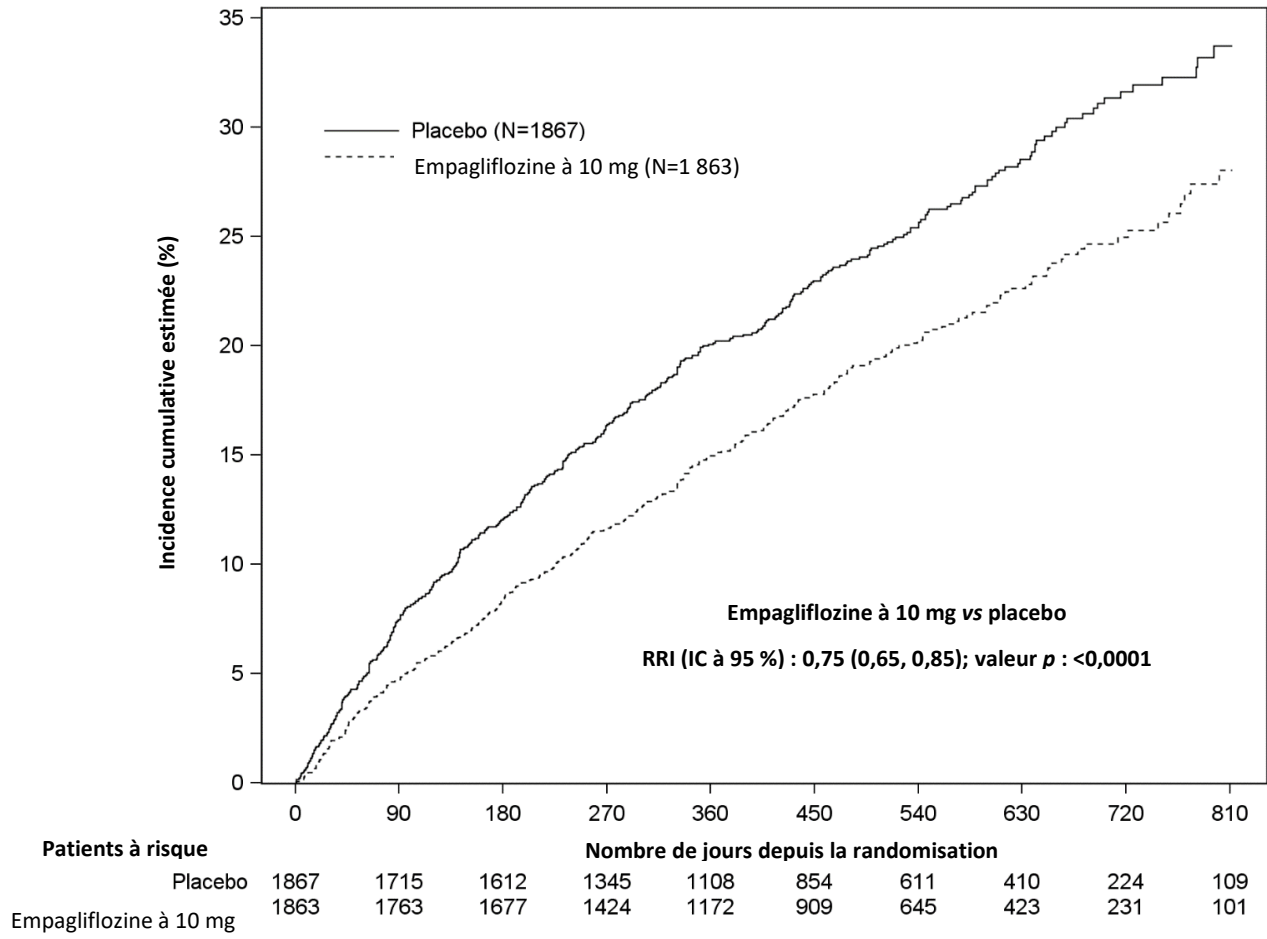
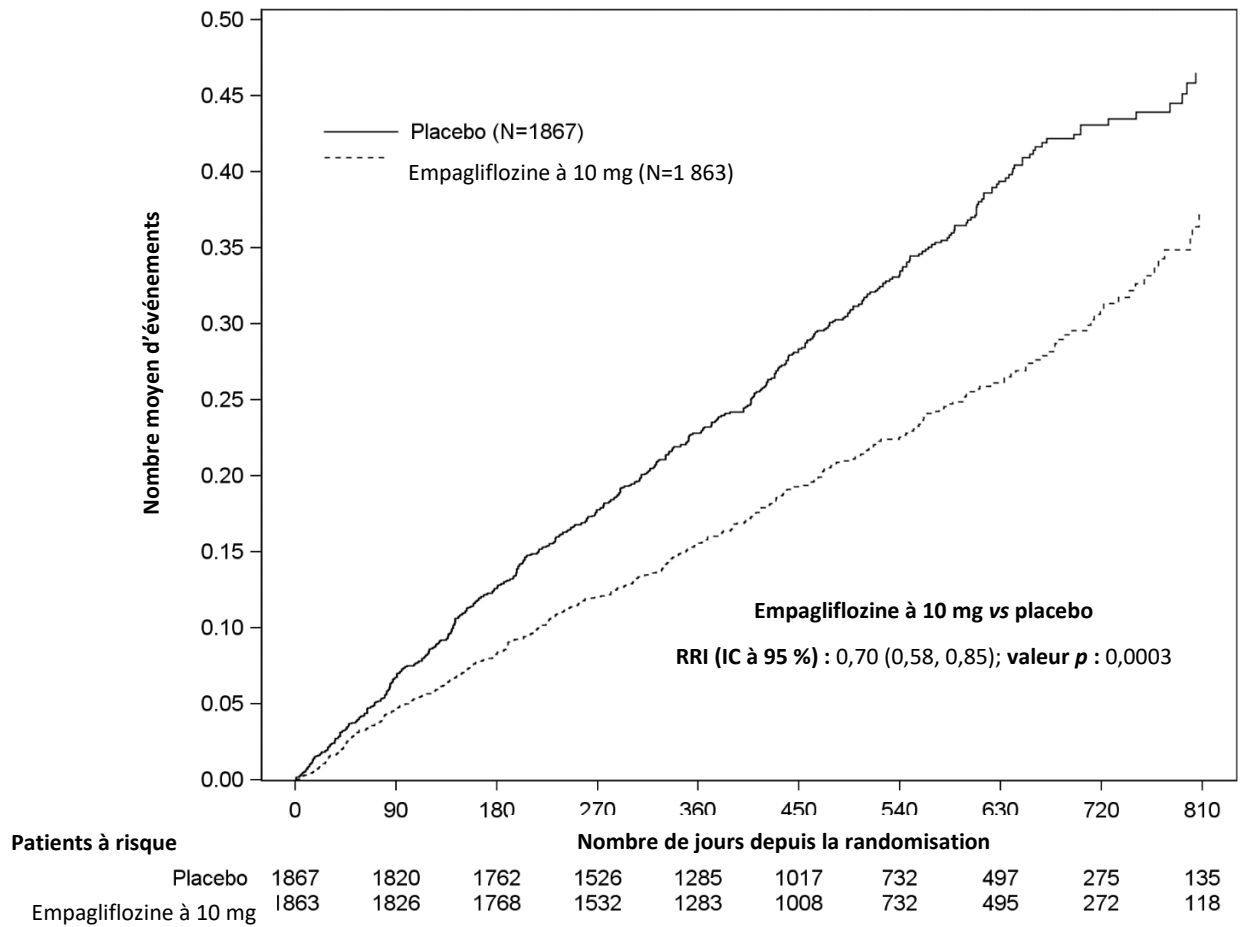
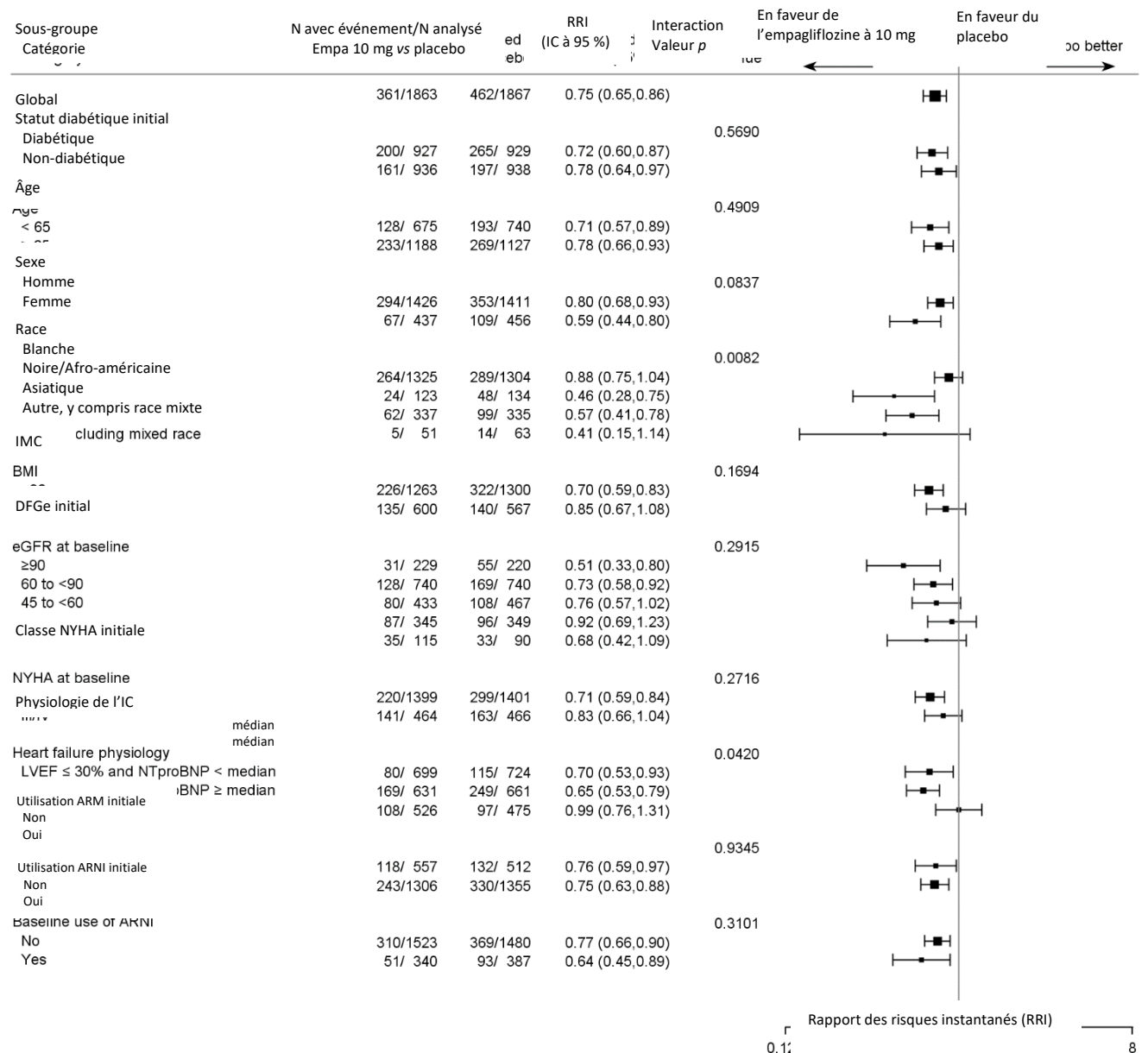


Figure 8 : Survenue d'une HIC attestée (première et récurrente), fonction cumulative moyenne



Les résultats pour le paramètre d'évaluation principal composé étaient généralement constants dans les sous-groupes prédéterminés, y compris les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec ou sans diabète sucré de type 2 (Figure 9).

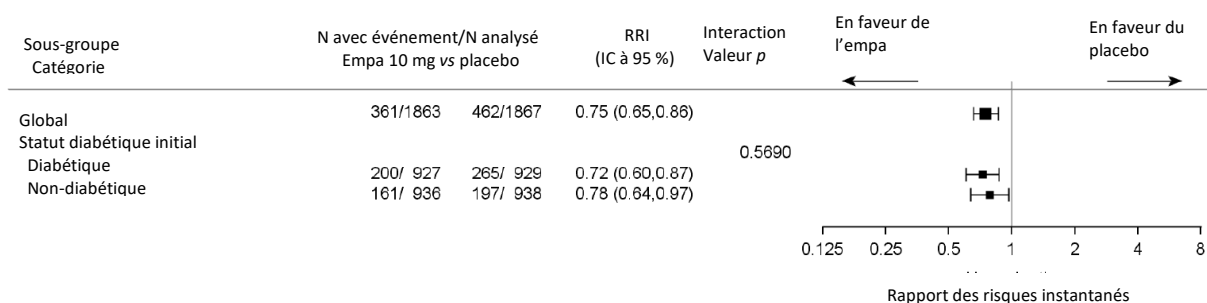
Figure 9 : Effets du traitement pour le paramètre d'évaluation principal composé (décès d'origine cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque) - Analyse de sous-groupes (EMPEROR-Reduced)



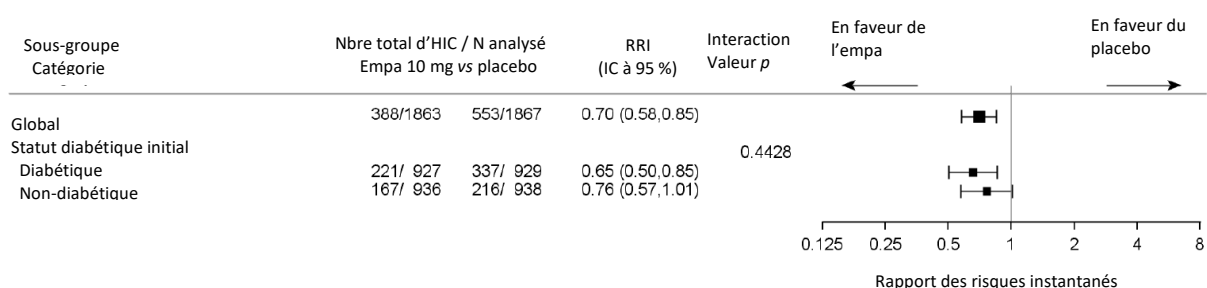
FEVG >30 % : Comprend à la fois les valeurs supérieures et inférieures à la valeur médiane du NTproBNP. Pour être admissibles à l'inclusion, les patients présentant une FEVG >30 % devaient atteindre un seuil de NTproBNP plus élevé que ceux avec une FEVG ≤30 %, sauf s'ils avaient en plus des antécédents de HIC dans les 12 derniers mois.

Figure 10 : Paramètres d'évaluation principal et secondaires clés par statut de DST2 au début de l'étude chez les patients avec ICFer

Temps écoulé avant le premier décès CV ou la première HIC, régression de Cox, ensemble traité



HIC (première et récurrente), modèle de fragilité conjoint, ensemble traité.



Utilisation chez des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection préservée (FEVG >40 %) (EMPEROR-Preserved; étude 1245.110)

Une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (EMPEROR-Preserved) a été menée auprès de 5 988 patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique (NYHA II-IV) et présentant une fraction d'éjection préservée (FEVG >40 %) afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour utilisée en appoint au traitement standard.

Le paramètre d'évaluation principal était le temps écoulé avant la survenue du premier décès d'origine cardiovasculaire attesté ou d'une première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HIC) attestée. La survenue d'une HIC attestée (première et récurrente) et la pente de la variation du DFGe (CKD-EPI)_{cr} par rapport à la valeur initiale ont été incluses dans les tests de confirmation. Le traitement initial comprenait des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA)/inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (ARNI) (80,7 %), des bêta-bloquants (86,3 %), des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (37,5 %) et des diurétiques (86,2 %).

Au total, 2 997 patients ont été randomisés pour recevoir de l'empagliflozine à 10 mg (placebo : 2 991) et ont été suivis pendant une durée médiane de 26,2 mois. La population étudiée était composée de 55,3 % d'hommes et de 44,7 % de femmes, l'âge moyen était de 71,9 ans (plage : 22-100 ans) et 43,0 % des sujets étaient âgés de 75 ans ou plus. En outre, 75,9 % de la population étudiée était de race blanche, 13,8 % asiatique et 4,3 % noire/afro-américaine. Lors de la randomisation, 81,5 % des patients

correspondaient à la classe II de la NYHA, 18,1 % à la classe III de la NYHA et 0,3 % à la classe IV de la NYHA.

La FEVG moyenne était de 54,3 %; FEVG <50 % (33,1 %), FEVG de 50 à <60 % (34,4 %) et FEVG ≥60 % (32,5 %). La cause principale de l'IC était de nature ischémique (35,4 %), hypertensive (36,5 %), idiopathique (9,2 %) ou due à une valvulopathie (5,9 %). Les patients ayant reçu un diagnostic de myocardiopathie due à une maladie infiltrante (p. ex., amyloïdose) ont été exclus de l'étude. Environ la moitié des patients (49,1 %) étaient atteints de diabète (DST2 = 48,9 %).

Au début de l'étude, le DFGe moyen était de 60,6 mL/min/1,73 m² et le rapport albumine/créatinine urinaire (RACU) médian était de 2,4 mg/mmol. Environ la moitié des patients (50,1 %) avaient un DFGe ≥60 mL/min/1,73 m², 26,1 % de 45 à <60 mL/min/1,73 m², 18,6 % de 30 à <45 mL/min/1,73 m² et 4,9 % de 20 à <30 mL/min/1,73 m².

L'empagliflozine a réduit de manière significative le risque du paramètre d'évaluation principal composé de décès d'origine cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque par rapport au placebo (RRI : 0,79; IC à 95,03 % : 0,69 à 0,90, $p=0,0003$). La séparation au niveau de l'incidence cumulative estimée des décès d'origine cardiovasculaire ou de la première HIC entre l'empagliflozine et le placebo a commencé peu après la randomisation et s'est maintenue tout au long de l'étude. De plus, l'empagliflozine a réduit de façon significative le risque de survenue d'une HIC (première et récurrente) (voir Tableau 26 et Figures 11 et 12).

Tableau 26 : Effet du traitement pour le paramètre d'évaluation principal composé, ses composants et les deux paramètres d'évaluation secondaires clés inclus dans les tests de confirmation prédéterminés de l'étude EMPEROR-Preserved.

	Placebo	JARDIANCE à 10 mg
N	2 991	2 997
Temps écoulé avant le premier décès CV ou la première HIC, N (%)	511 (17,1)	415 (13,8)
Rapport des risques instantanés vs placebo (IC à 95,04 %)**		0,79 (0,69, 0,90)
Valeur p pour la supériorité		0,0003
Décès CV, N (%)*	244 (8,2)	219 (7,3)
Rapport des risques instantanés vs placebo (IC à 95 %)		0,91 (0,76, 1,09)
Valeur p		0,2951
HIC (première occurrence), N (%)*	352 (11,8)	259 (8,6)
Rapport des risques instantanés vs placebo (IC à 95 %)		0,71 (0,60, 0,83)
Valeur p		<0,0001
HIC (première et récurrente), nbre d'événements	541	407
Rapport des risques instantanés vs placebo (IC à 95,04 %)**		0,73 (0,61, 0,88)
Valeur p		0,0009

CV = cardiovasculaire, HIC = hospitalisation pour insuffisance cardiaque, DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé, CKD-EPI = *Chronic kidney disease epidemiology collaboration equation*

*non contrôlé pour erreur de type 1

**En raison d'une analyse intermédiaire, un intervalle de confiance bilatéral de 95,04 % a été appliqué, ce qui correspond à une valeur *p* inférieure à 0,0496 pour la signification. Les décès d'origine CV et les événements HIC ont été jugés par un comité d'événements cliniques indépendant et analysés sur la base de l'ensemble des sujets randomisés.

Figure 11 : Temps avant la survenue du premier décès d'origine CV attesté ou de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque attestée (EMPEROR-Preserved)

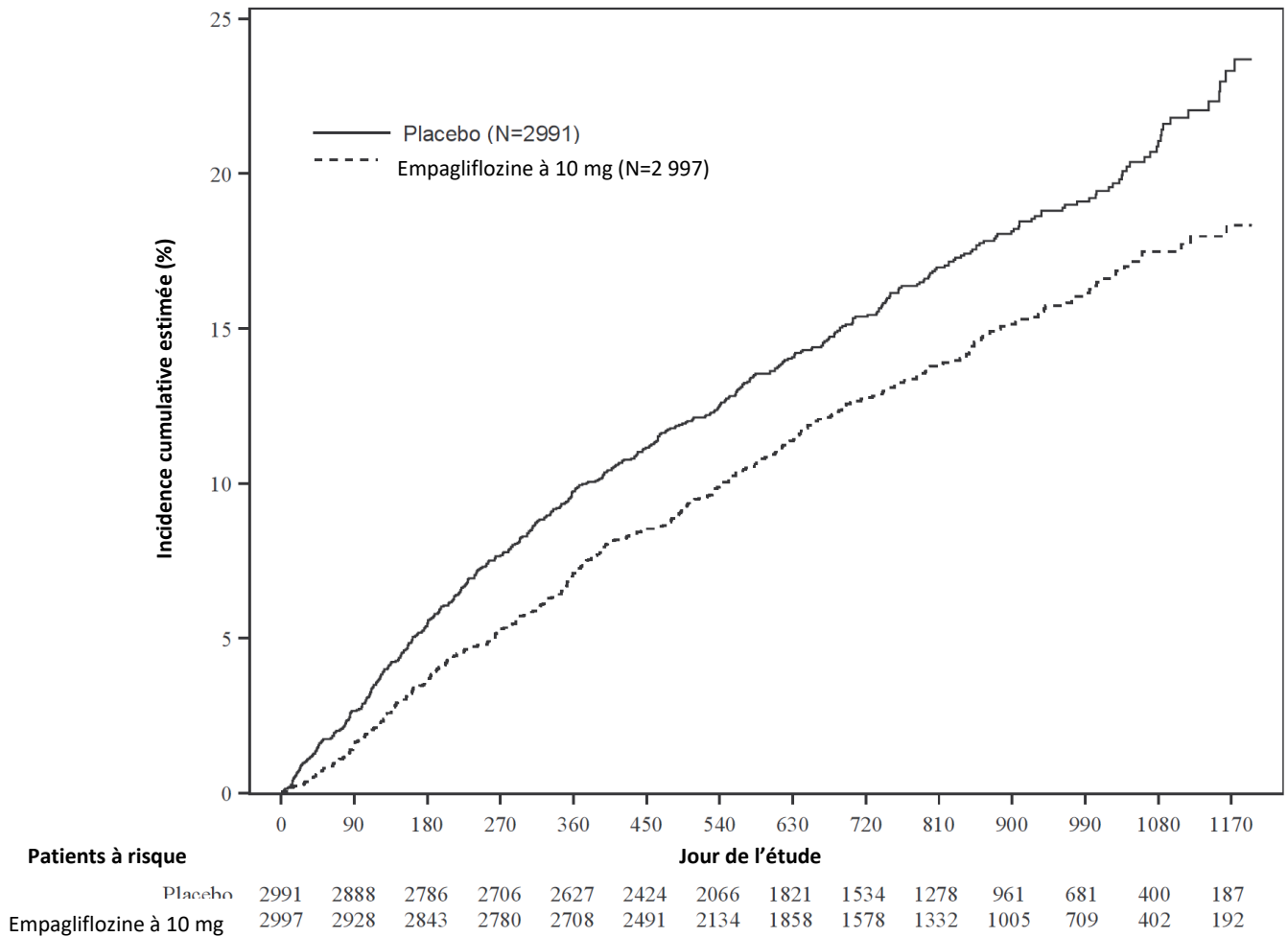
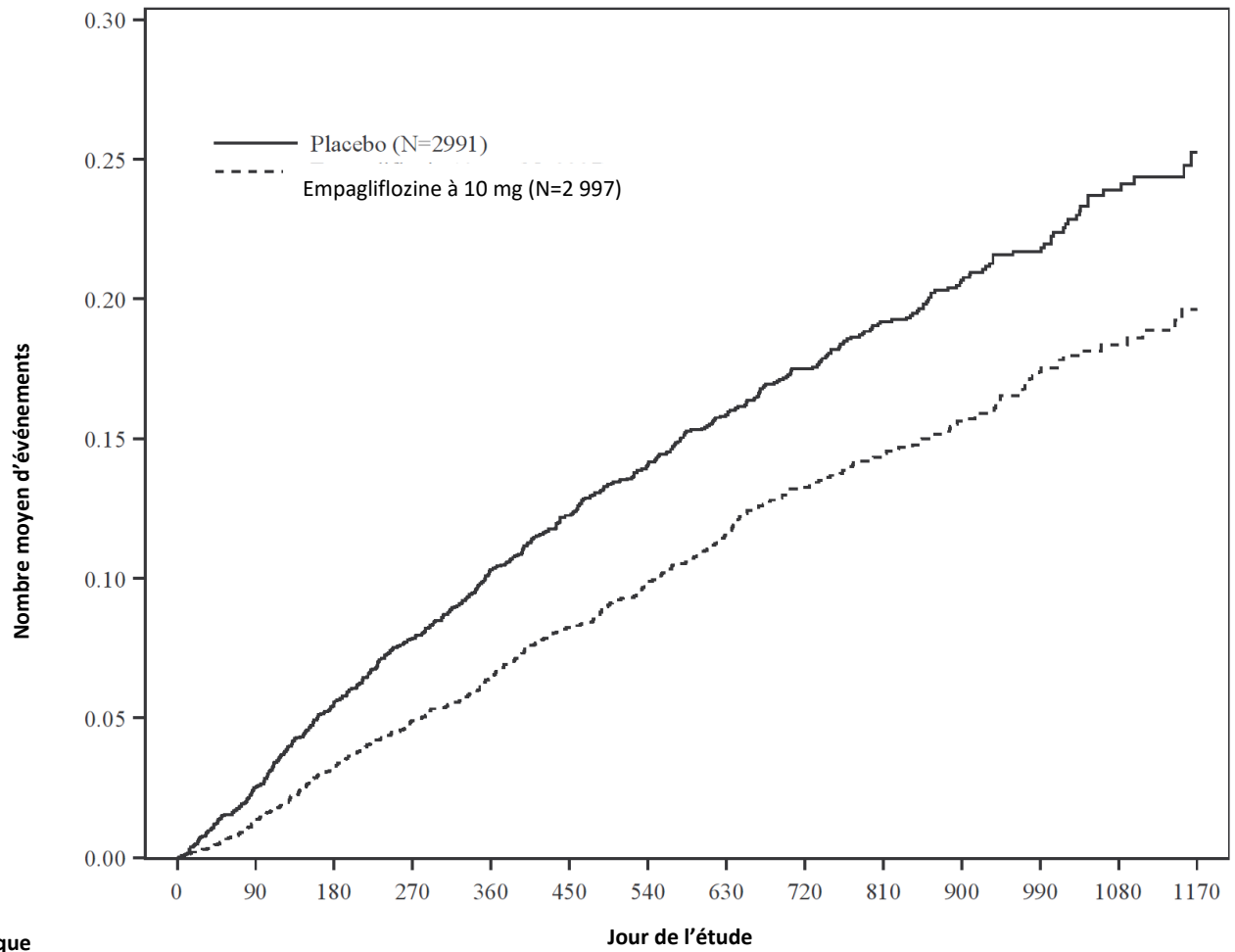


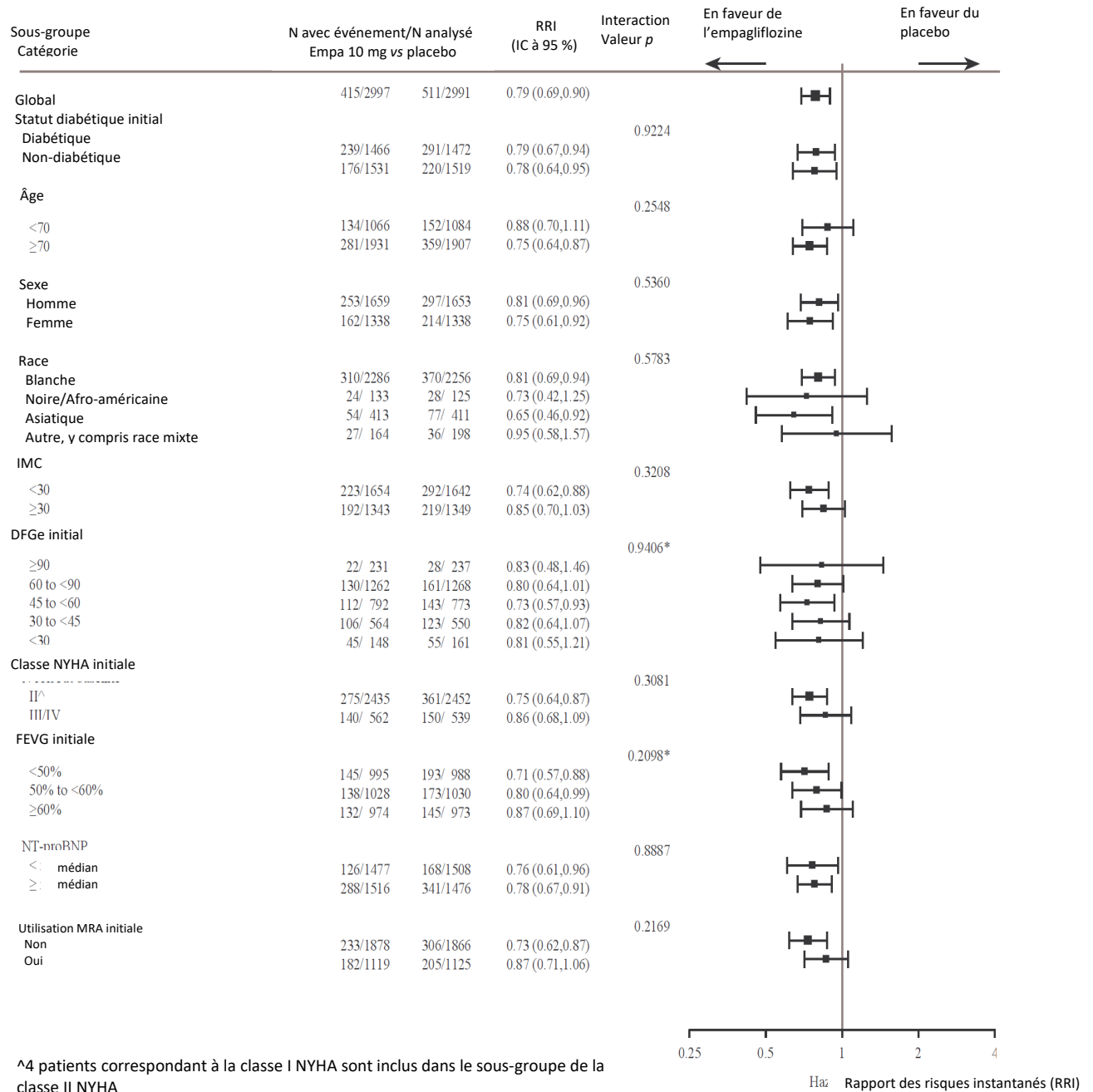
Figure 12 : Temps écoulé avant une HIC attestée (première et récurrente, EMPEROR-Preserved)



Patients à risque	Jour de l'étude													
	0	90	180	270	360	450	540	630	720	810	900	990	1080	1170
Placebo	2991	2945	2901	2855	2816	2618	2258	1998	1695	1414	1061	747	448	213
Empagliflozine à 10 mg	2997	2962	2913	2869	2817	2604	2247	1977	1684	1429	1081	765	446	216

Les résultats d'évaluation du paramètre principal composé étaient généralement similaires dans les sous-groupes prédéfinis (voir Figure 13).

Figure 13 : Effets du traitement pour le paramètre d'évaluation principal composé (décès d'origine cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque) - Analyse de sous-groupes (EMPEROR-Preserved)

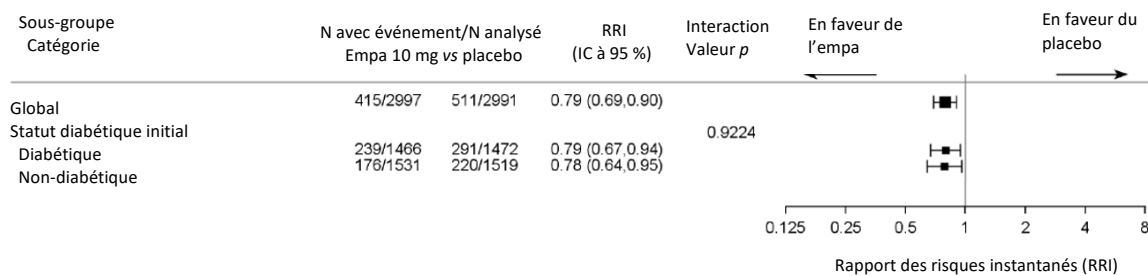


^a4 patients correspondant à la classe I NYHA sont inclus dans le sous-groupe de la classe II NYHA

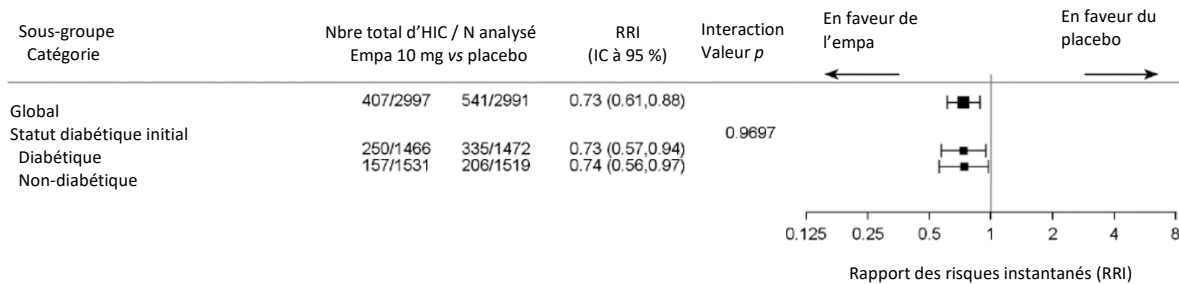
*test de tendance

Figure 14 : Paramètres d'évaluation principal et secondaires clés par statut de DST2 au début de l'étude chez les patients de l'étude EMPEROR-Preserved

Temps écoulé avant la première HIC attestée ou le premier décès CV attesté

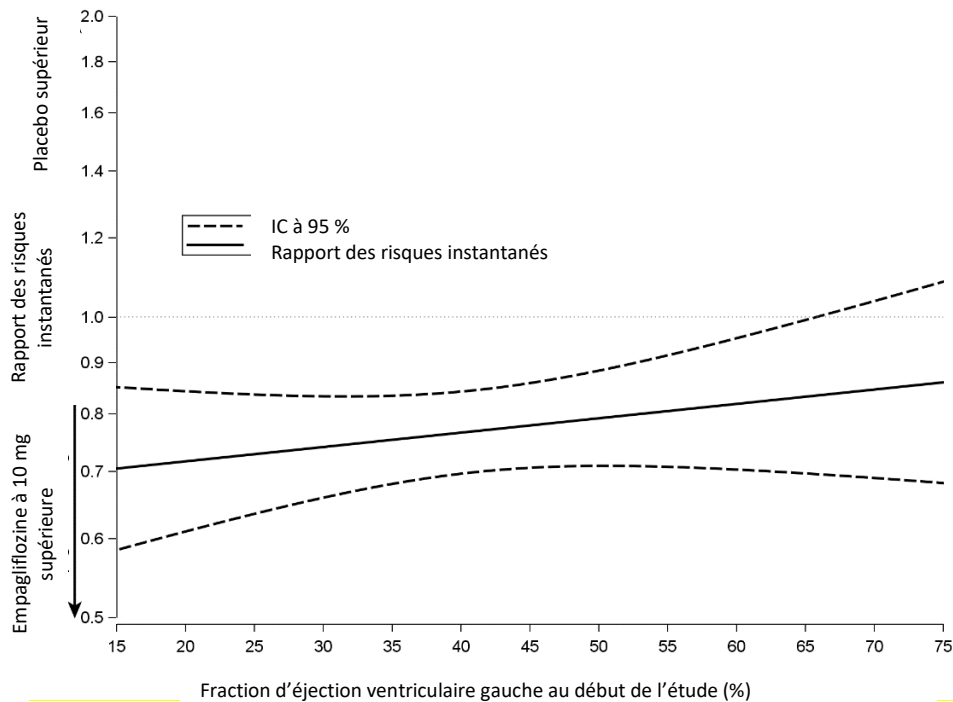


Modèle de fragilité conjoint des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des décès d'origine cardiovasculaire attestés



Dans le cadre d'une analyse des données regroupées sur le lien entre la FEVG et le paramètre d'évaluation principal composé des études EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved, un effet thérapeutique bénéfique constant a été observé avec JARDIANCE chez les patients de toute catégorie de FEVG (voir Figure 15).

Figure 15 : Effet du traitement pour le paramètre d'évaluation principal composé (décès d'origine cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque) par FEVG au début des études EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved



Utilisation chez des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë dont l'état a été stabilisé. (EMPULSE, 1245-0204)

Une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (EMPULSE) a été menée auprès de 530 patients hospitalisés en raison d'insuffisance cardiaque aiguë (33,0 % avec insuffisance cardiaque *de novo* et 67,0 % avec insuffisance cardiaque chronique décompensée), indépendamment de la FEVG, dont l'état avait été stabilisé. L'hospitalisation de référence a été principalement déclenchée par une surcharge de volume intravasculaire. Les patients présentant un syndrome coronarien aigu récent, un infarctus du myocarde ou un accident ischémique transitoire ont été exclus.

L'étude a évalué le bienfait clinique et l'innocuité de JARDIANCE à 10 mg une fois par jour en appoint au traitement standard de l'insuffisance cardiaque. Le traitement a été instauré à l'hôpital une fois la stabilisation de l'état du patient confirmée et s'est poursuivi pendant 90 jours. Le paramètre d'évaluation principal était un paramètre hiérarchique composé du décès, du nombre d'événements liés à l'insuffisance cardiaque (y compris les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, les visites urgentes pour insuffisance cardiaque et les consultations externes non prévues), du temps écoulé avant le premier événement lié à l'insuffisance cardiaque et de la variation par rapport à la valeur initiale du score total des symptômes au questionnaire sur la cardiomyopathie de Kansas City (KCCQ-TSS), lequel détermine le fardeau et la fréquence des symptômes de l'insuffisance cardiaque autodéclarés après 90 jours de traitement mesurés par le rapport de gains. Le traitement au début de l'étude comprenait des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine/inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (70,0 %), des bêta-

bloquants (79,4 %) et des diurétiques (90,6 %). Selon le protocole de l'essai clinique, JARDIANCE a été ajouté en appoint au traitement standard de l'insuffisance cardiaque avec ou sans fraction d'éjection réduite et n'a remplacé aucun autre traitement indiqué pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

Les participants ont été randomisés de manière égale entre JARDIANCE à 10 mg et le placebo et ont été suivis pendant une durée médiane de 98 jours. La population de l'étude était composée de 66 % d'hommes et de 34 % de femmes d'un âge moyen de 68,5 ans (plage : 22-98 ans); 37 % des participants étaient âgés de 75 ans ou plus. Soixante-dix-huit pour cent (78 %) de la population étudiée était de race blanche, 11 % de race asiatique et 10 % de race noire/africaine.

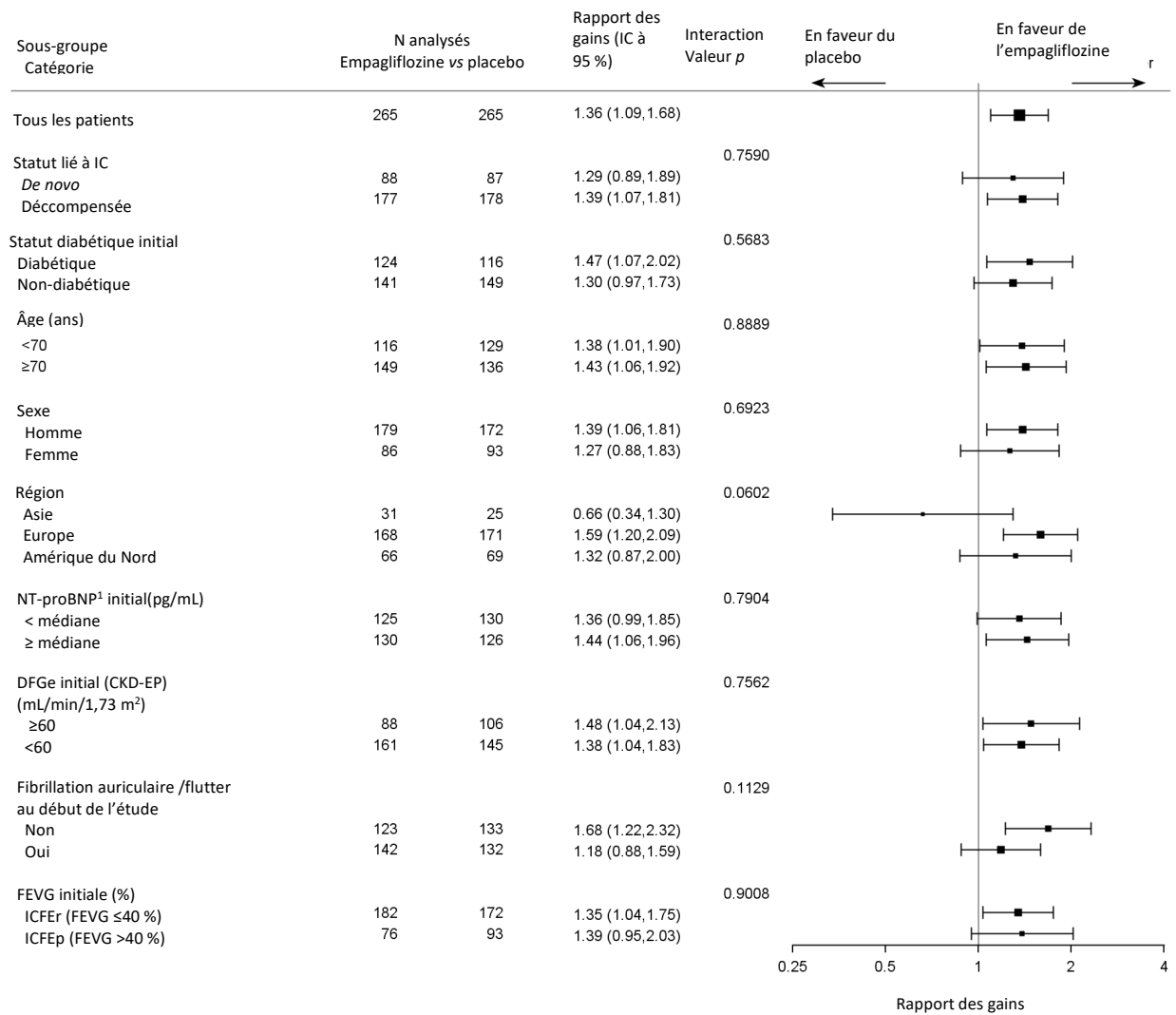
Au moment de la randomisation, 33 % des patients correspondaient à la classe I de la NYHA, 35 % à la classe II, 53 % à la classe III, 9 % à la classe IV et 45 % des patients étaient atteints de DST2. La population de l'étude EMPULSE comprenait 67 % de patients avec une FEVG ≤ 40 % et 32 % avec une FEVG > 40 %. Au départ, 37 % des patients avaient un DFGe de ≥ 60 mL/min/1,73 m², 23 % de 45 à < 60 mL/min/1,73 m², 25 % de 30 à < 45 mL/min/1,73 m² et 10 % de < 30 mL/min/1,73 m².

Dans l'analyse primaire, chaque patient du groupe JARDIANCE a été comparé à chaque patient du groupe placebo par strate individuelle (*de novo* ou insuffisance cardiaque chronique décompensée). Les comparaisons par paire ont été effectuées de manière hiérarchique et ont pris fin lorsque le traitement gagnant pouvait être déterminé pour chaque paire en utilisant le temps avant le décès, suivi du nombre d'événements liés à l'insuffisance cardiaque, du temps avant le premier événement lié à l'insuffisance cardiaque et d'une différence ≥ 5 points par rapport au score initial au KCCQ-TSS. Le rapport de gains stratifié a ensuite été calculé en combinant le nombre de gains dans le groupe JARDIANCE divisé par le nombre de pertes dans toutes les strates.

Dans l'ensemble, les participants qui prenaient JARDIANCE étaient 36 % plus susceptibles de présenter un bienfait clinique que les participants sous placebo (rapport de gains de 1,36, IC à 95 % : 1,09 à 1,68; $p=0,0054$; voir la Figure 16). La majorité du bienfait a été observée au niveau du paramètre d'évaluation KCCQ-TSS.

Les bienfaits étaient généralement uniformes dans les sous-groupes prédéterminés, y compris celui de l'insuffisance cardiaque *de novo* et de l'insuffisance cardiaque chronique décompensée, et étaient indépendants de la FEVG.

Figure 16 : Paramètre d'évaluation principal de l'efficacité : rapport des gains du bienfait clinique – ensemble des patients et par sous-groupe (EMPULSE)



Maladie rénale chronique

Tableau 27 : Sommaire des données démographiques pour les essais cliniques menés auprès de patients atteints d'une maladie rénale chronique

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n=nombre) randomisés	Âge moyen (Plage)	Sexe (%H/F)
1245.137 Étude EMPA-KIDNEY	Étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	Empagliflozine à 10 mg vs placebo + soins standard Comprimés, voie orale, une fois par jour Traitement : reposant sur la survenue d'événements Suivi : environ 24,3 mois	Total : 6 609 Empagliflozine : 10 mg : 3 304 Placebo : 3 305	63,3 ans (Plage : 18 à 94 ans)	H : 66,8 % F : 33,2 %

Utilisation chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique (Étude EMPA-KIDNEY)

Une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo portant sur JARDIANCE à 10 mg une fois par jour (EMPA-KIDNEY) a été menée auprès de patients (N=6 609) atteints d'une maladie rénale chronique (DFGe ≥ 20 à < 45 mL/min/1,73 m²; ou DFGe ≥ 45 à < 90 mL/min/1,73 m² et RACU ≥ 200 mg/g) afin d'évaluer les résultats cardio-rénaux en appoint au traitement standard. Les patients atteints de maladie rénale polykystique ou les patients nécessitant un traitement immunosuppresseur par voie intraveineuse ou plus de 45 mg de prednisone ou l'équivalent ou ayant des antécédents récents de tels traitements (dans les 3 derniers mois) ont été exclus de l'étude.

Le paramètre d'évaluation principal était le temps écoulé avant la survenue de la première progression de la maladie rénale (diminution soutenue du DFGe ≥ 40 % depuis la randomisation, DFGe soutenu < 10 mL/min/1,73 m², néphropathie terminale ou décès d'origine rénale) ou du décès d'origine cardiovasculaire. Les paramètres d'évaluation secondaires clés étaient l'hospitalisation toutes causes confondues (première hospitalisation et récurrence), la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou le décès d'origine CV et la mortalité toutes causes confondues. Le traitement au début de l'étude comprenait l'utilisation appropriée d'un inhibiteur du SRA (85,2 % d'inhibiteurs de l'ECA ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine).

Au total, 3 304 patients ont été randomisés pour recevoir JARDIANCE à 10 mg une fois par jour (3 305 pour le placebo) et ont été suivis pendant une durée médiane de 24,3 mois. La population à l'étude était composée de 66,8 % d'hommes et de 33,2 % de femmes; l'âge moyen était de 63,3 ans (plage : 18-94 ans); 23,0 % des sujets étaient âgés de 75 ans ou plus. En outre, 58,4 % de la population étudiée était de race blanche, 36,2 % de race asiatique et 4,0 % de race noire/afro-américaine. Environ 44,4 % (N=2 936) des patients étaient atteints de diabète sucré de type 2.

Au début de l'étude, le DFGe moyen était de 37,3 mL/min/1,73 m²; 21,2 % des patients avaient un DFGe de ≥ 45 mL/min/1,73 m², 44,3 % de 30 à < 45 mL/min/1,73 m² et 34,5 % < 30 mL/min/1,73 m², y compris 254 patients avec un DFGe < 20 mL/min/1,73 m². Le RACU médian était de 329 mg/g; 20,1 % des patients avaient un RACU < 30 mg/g, 28,2 % avaient un RACU de 30 à ≤ 300 mg/g et 51,7 % avaient un RACU > 300 mg/g. Les causes principales de la maladie rénale chronique étaient la néphropathie

diabétique/maladie rénale diabétique (31 %), la maladie glomérulaire (25 %), la maladie hypertensive/réovasculaire (22 %) et autre/inconnue (22 %).

JARDIANCE s'est avéré supérieur au placebo pour ce qui est de la réduction du risque du paramètre d'évaluation principal composé, soit déclin soutenu du DFGe ≥ 40 %, DFGe soutenu < 10 mL/min/1,73 m², néphropathie terminale, décès d'origine rénale ou CV. En outre, JARDIANCE a réduit de manière significative le risque d'hospitalisation toutes causes confondues, qu'il s'agisse d'une première hospitalisation ou d'une hospitalisation récurrente.

Tableau 28 : Effet du traitement pour le paramètre d'évaluation principal composé, ses composantes et le paramètre d'évaluation secondaire clé

	Placebo	Empagliflozine à 10 mg
N	3 305	3 304
Temps écoulé avant la survenue du paramètre composé du déclin soutenu du DFGe ≥ 40 %, DFGe soutenu < 10 mL/min/1,73 m², néphropathie terminale* ou décès d'origine rénale ou CV, N (%)	558 (16,9)	432 (13,1)
Rapport des risques instantanés vs placebo (IC à 95 %)		0,72 (0,64, 0,82)
Valeur <i>p</i> pour la supériorité		$< 0,0001$
Déclin soutenu du DFGe ≥ 40 % depuis la randomisation, N (%)	474 (14,3)	359 (10,9)
Rapport des risques instantanés vs placebo (IC à 95 %)		0,70 (0,61, 0,81)
Valeur <i>p</i>		$< 0,0001$
DFGe soutenu < 10 mL/min/1,73 m², N (%)	167 (5,1)	116 (3,5)
Rapport des risques instantanés vs placebo (IC à 95 %)		0,69 (0,54, 0,87)
Valeur <i>p</i>		0,0021
Néphropathie terminale*, N (%)	158 (4,8)	108 (3,3)
Rapport des risques instantanés vs placebo (IC à 95 %)		0,67 (0,52, 0,85)
Valeur <i>p</i>		0,0012
Décès d'origine rénale, N (%)**	4 (0,1)	4 (0,1)
Décès d'origine CV, N (%)	69 (2,1)	59 (1,8)
Rapport des risques instantanés vs placebo (IC à 95 %)		0,84 (0,60, 1,19)
Valeur <i>p</i>		0,3366
Hospitalisation toutes causes confondues (première et récurrence), nombre d'événements	1 895	1 611
Rapport des risques instantanés vs placebo (IC à 95 %)		0,86 (0,78, 0,95)

Valeur p		0,0025
----------	--	--------

CV = cardiovasculaire, DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé

* La néphropathie terminale est définie par l'instauration de dialyse d'entretien ou la survenue d'une greffe rénale.

** Il y avait trop peu de décès d'origine rénale pour calculer un rapport des risques instantanés fiable.

Figure 17 : Temps écoulé avant la survenue du paramètre d'évaluation principal composé, du déclin soutenu du DFGe $\geq 40\%$ depuis la randomisation, d'un DFGe soutenu $< 10\text{ mL/min/1,73 m}^2$, d'une néphropathie terminale ou décès d'origine rénale ou du décès d'origine CV

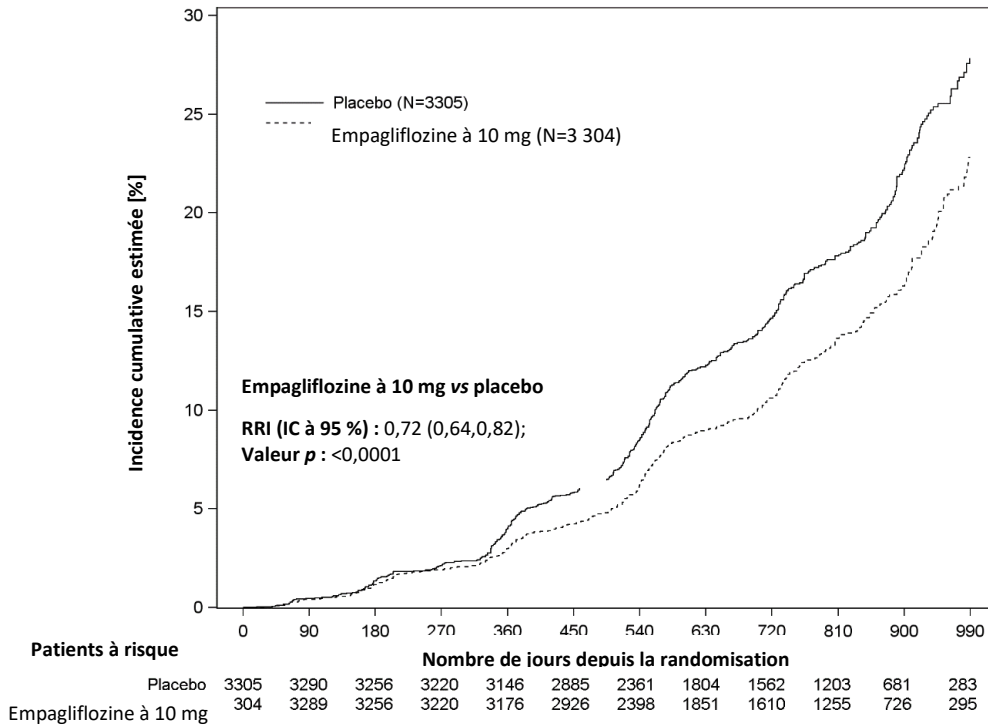
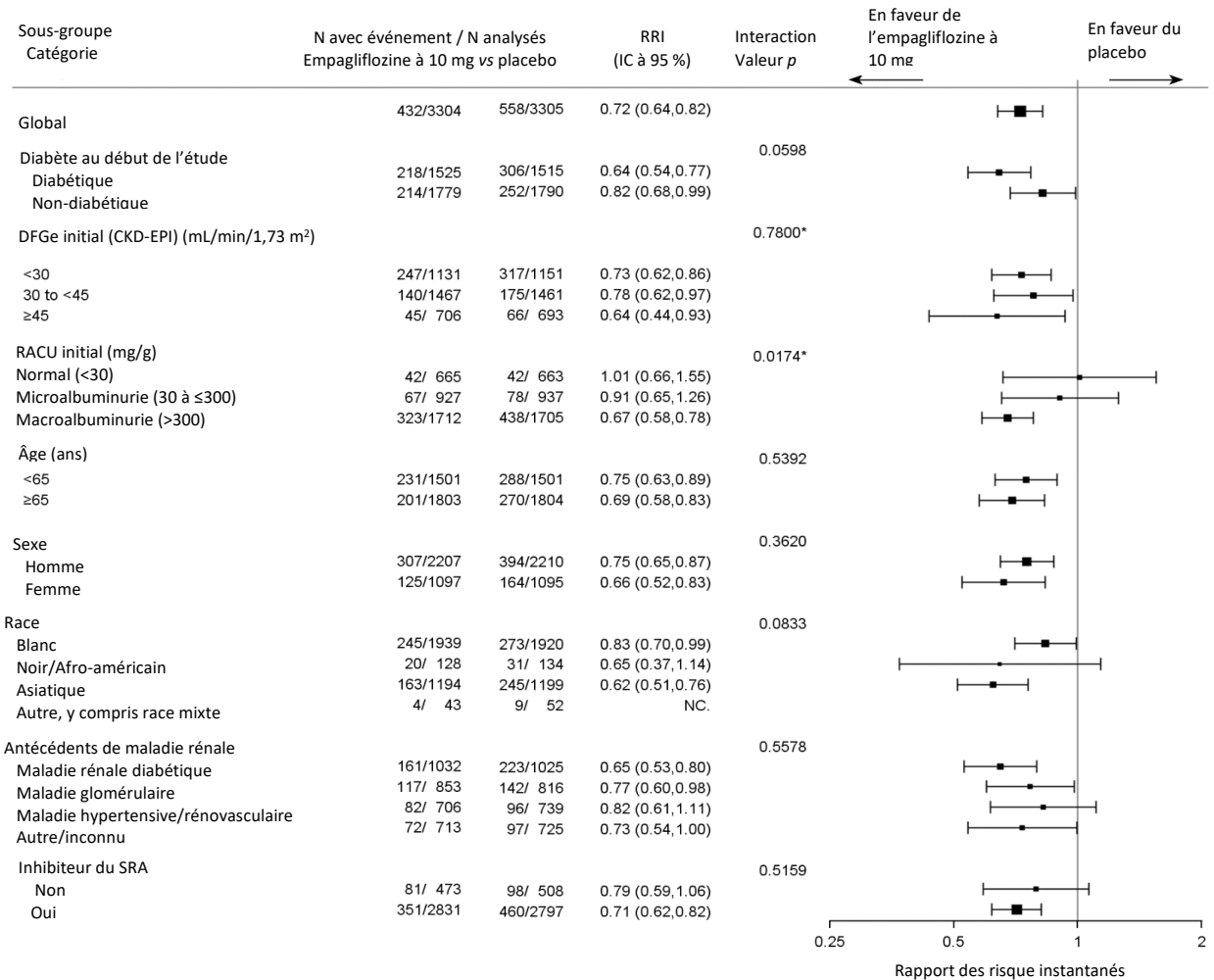


Figure 18 : Effets du traitement pour le paramètre d'évaluation principal composé (déclin soutenu du DFGe ≥ 40 %, DFGe soutenu < 10 mL/min/1,73 m², néphropathie terminale, décès d'origine rénale ou CV) – Analyse de sous-groupes



Les résultats pour le paramètre d'évaluation principal composé étaient généralement constants dans les sous-groupes prédéterminés évalués, y compris les catégories de DFGe, la cause sous-jacente de la maladie rénale, le statut diabétique ou l'utilisation antérieure d'inhibiteurs du SRA. Les bienfaits du traitement par JARDIANCE étaient plus clairement manifestes chez les patients présentant une albuminurie élevée comparativement aux patients avec albuminurie basse.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë : L'empagliflozine a démontré une faible toxicité aiguë. La dose unique létale d'empagliflozine par voie orale était supérieure à 2 000 mg/kg chez la souris et le rat.

Toxicité subchronique et chronique : Dans les études sur l'administration de doses répétées par voie orale d'au plus 13, 26 et 52 semaines menées chez la souris, le rat et le singe, respectivement, des signes de toxicité ont généralement été observés à des expositions supérieures ou égales à 10 fois l'exposition chez l'humain (ASC) à la dose maximale recommandée de 25 mg. La plupart des effets toxiques concordaient avec la pharmacologie secondaire liée à l'excrétion urinaire du glucose et comprenaient la perte de poids et de tissu adipeux, l'augmentation de la consommation alimentaire, la diarrhée, la déshydratation, la baisse de la glycémie et l'élévation d'autres paramètres sériques traduisant un métabolisme accru des protéines, une gluconéogenèse, un déséquilibre électrolytique et des modifications urinaires telles que la polyurie et la glycosurie. Une augmentation du poids du foie, une élévation de l'activité des enzymes hépatiques (p. ex., ASAT et ALAT) et une vacuolisation hépatocellulaire ont été observées chez la souris, le rat et le chien. Ces changements au niveau du foie peuvent être attribuables à la gluconéogenèse et/ou à la mobilisation des lipides pour générer de l'énergie. L'organe le plus touché par la toxicité de l'empagliflozine était le rein. Des altérations microscopiques aux reins ont été observées chez toutes les espèces. Celles-ci comprenaient notamment la caryomégalie tubulaire, la nécrose unicellulaire, l'hyperplasie et l'hypertrophie kystiques (souris), la minéralisation des reins et la vacuolisation des tubules corticaux (rat), ainsi que la néphropathie tubulaire et la néphrite interstitielle (chien).

Dans une étude de 2 ans chez la souris, la mortalité associée à des lésions des voies urinaires augmentait de façon proportionnelle à la dose chez les mâles recevant des doses ≥ 100 mg/kg/jour d'empagliflozine par voie orale (≥ 4 fois la dose clinique de 25 mg d'après les comparaisons de l'ASC).

Cancérogénicité : Le potentiel cancérogène de l'empagliflozine a été évalué dans des études de deux ans chez la souris et le rat. L'empagliflozine n'a pas augmenté l'incidence de tumeurs chez les rates jusqu'à la dose la plus élevée, soit 700 mg/kg/jour (jusqu'à 72 fois la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC). Chez les rats mâles, des lésions prolifératives vasculaires bénignes (hémangiomes) du ganglion lymphatique mésentérique, liées au traitement, ont été observées à la dose de 700 mg/kg/jour (environ 42 fois la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC), mais pas à la dose de 300 mg/kg/jour, correspondant à environ 26 fois l'exposition clinique à la dose de 25 mg. Ces tumeurs sont courantes chez le rat, leur incidence (18 %) se situant dans les limites de contrôle déclarées dans la littérature (0 à 26 %). Aucune lésion vasculaire n'a été observée chez la souris et le chien. L'empagliflozine n'a pas augmenté l'incidence de tumeurs chez les souris femelles à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour (environ 62 fois la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC). Des tumeurs rénales ont été observées chez des souris mâles à la dose de 1 000 mg/kg/jour (environ 45 fois la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC), mais pas à la dose de 300 mg/kg/jour, correspondant à environ 11 fois l'exposition clinique à la dose de 25 mg. Ces tumeurs peuvent être attribuables à une prédisposition naturelle aux maladies rénales chez la souris mâle, laquelle peut être exacerbée par la présence d'un métabolite oxydant cytotoxique pour les reins. La présence de tumeurs rénales chez les souris n'est donc probablement pas pertinente pour les patients recevant des doses cliniques d'empagliflozine.

Génotoxicité : L'empagliflozine n'a pas eu d'effet mutagène lors du test de mutagenèse d'Ames sur des souches bactériennes, du test du lymphome de souris L5178/TK+/- ni du test du micronoyau *in vivo* chez le rat.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Dans une étude sur la fertilité et les premiers stades de développement embryonnaire chez le rat, l'empagliflozine administrée à des doses ne dépassant pas 700 mg/kg/jour (environ 50 fois la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC) n'a eu aucun effet sur l'accouplement et la fertilité des rats mâles et femelles ni sur les premiers stades du développement embryonnaire. Administrée pendant l'organogenèse, l'empagliflozine n'a pas eu d'effets tératogènes chez le rat ou le lapin à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (environ 48 et 128 fois, respectivement, la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC). Les doses d'empagliflozine ayant causé une toxicité chez les rates ont également entraîné la malformation des os des membres (os pliés) à des doses correspondant à environ 155 fois l'exposition clinique à une dose de 25 mg. Les doses toxiques pour la lapine ont également augmenté les pertes embryo-fœtales à des doses correspondant à environ 139 fois la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC.

Dans une étude sur la toxicité prénatale et postnatale chez le rat, l'empagliflozine a été administrée à partir du sixième jour de gestation jusqu'au vingtième jour d'allaitement (sevrage) à des doses de 10, de 30 et de 100 mg/kg/jour. Les ratons ont été exposés au médicament indirectement *in utero* et tout au long de l'allaitement. Il n'y avait aucun signe de toxicité chez les rates jusqu'à la dose de 100 mg/kg/jour. La prise de poids des ratons de génération F1 était toutefois réduite, principalement pendant l'allaitement, à des doses ≥ 30 mg/kg/jour (≥ 4 fois la dose clinique de 25 mg d'après les comparaisons de l'ASC). Les ratons mâles de génération F1 présentaient également des troubles d'apprentissage et de mémoire à la dose de 100 mg/kg (environ 16 fois la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC) au jour 22 après la parturition, mais pas au jour 62. Ces effets sur le comportement neurologique étaient probablement attribuables aux retards de croissance constatés chez les ratons mâles de génération F1. La dose sans effet nocif (DSENO) était de 10 mg/kg/jour (environ 1,4 fois la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC) pour la toxicité néonatale de la génération F1.

Toxicologie particulière : Les études *in vitro* ont démontré que l'empagliflozine était un inhibiteur puissant des transporteurs rénaux SGLT-2 chez l'humain ($CI_{50} = 1,3$ nM) et le rat ($CI_{50} = 1,7$ nM). Les trois principaux métabolites de l'empagliflozine chez l'humain, tous des glucuronides, avaient très peu d'effets sur le transporteur du SGLT-2 *in vitro*, les valeurs de la CI_{50} se situant entre 860 et 1 435 nM. Les doses orales d'empagliflozine ont augmenté l'excrétion urinaire du glucose chez les rongeurs diabétiques et les chiens normoglycémiques, ce qui a provoqué une baisse de la glycémie chez les rongeurs diabétiques après une seule dose orale, ainsi qu'après un traitement de longue durée.

Toxicité juvénile : Dans le cadre d'une étude sur la toxicité juvénile, l'empagliflozine a été administrée directement à de jeunes rats du jour 21 au jour 90 suivant la naissance à des doses orales de 1, 10, 30 et 100 mg/kg/jour. Des augmentations du poids des reins ont été observées chez les mâles aux doses égales ou supérieures à 10 mg/kg/jour ($\geq 0,7$ fois la dose clinique de 25 mg selon des comparaisons de l'ASC) et chez les femelles aux doses égales ou supérieures à 30 mg/kg/jour (≥ 4 fois la dose clinique de 25 mg selon des comparaisons de l'ASC). Une dilatation tubulaire et pelvienne minimale à légère a été observée à la dose de 100 mg/kg/jour, soit environ 11 fois la dose clinique de 25 mg selon des comparaisons de l'ASC. Ces observations avaient disparu suivant une période de rétablissement sans médicament de 13 semaines.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrJardiance®

Comprimés d'empagliflozine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **JARDIANCE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **JARDIANCE**.

Mises en garde et précautions importantes

- L'**acidocétose** peut survenir avec la prise de JARDIANCE. Il s'agit d'une affection grave menaçant la vie qui peut nécessiter des soins hospitaliers d'urgence. En présence d'acidocétose, le corps produit des quantités élevées d'acides dans le sang appelés cétones. Certains cas d'acidocétose ont été mortels. L'acidocétose peut survenir chez les patients atteints de diabète dont le taux de sucre dans le sang est normal ou élevé lorsque la quantité d'insuline dans le corps est insuffisante. Des cas d'acidocétose ont également été signalés chez des patients qui n'étaient pas atteints de diabète.
- **Si vous présentez tout symptôme d'acidocétose, vous devez obtenir une aide médicale sans tarder et cesser de prendre JARDIANCE immédiatement**, et ce, même si votre taux de sucre dans le sang est normal. Les symptômes d'acidocétose sont : difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleur à l'estomac et perte de l'appétit. Une confusion, une sensation de soif, une sensation de fatigue ou de somnolence inhabituelle, ainsi qu'un goût sucré ou métallique dans la bouche ou une odeur sucrée de l'haleine peuvent survenir. L'odeur de votre urine ou de votre transpiration pourrait être différente.
- **Ne prenez pas JARDIANCE** si vous êtes atteint :
 - d'acidocétose ou avez des antécédents d'acidocétose;
 - de diabète de type 1.

Pourquoi utilise-t-on JARDIANCE?

JARDIANCE est utilisé :

- de concert avec un régime alimentaire et l'exercice pour améliorer le taux de sucre dans le sang chez les adultes atteints de diabète de type 2. JARDIANCE peut être utilisé seul ou avec d'autres médicaments servant à abaisser le taux de sucre dans le sang;
- pour réduire le risque de décès dû à des problèmes cardiovasculaires chez les adultes atteints de diabète de type 2 et de maladie cardiovasculaire (problèmes de cœur et de vaisseaux sanguins);
- de concert avec le traitement standard pour traiter l'insuffisance cardiaque chez les adultes;
- chez les adultes atteints d'une maladie rénale chronique afin de réduire le risque de progression de la maladie rénale ou de décès dû à des problèmes avec vos reins, votre cœur ou vos vaisseaux sanguins.

Comment JARDIANCE agit-il?

JARDIANCE appartient à une classe de médicaments appelés des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2). Si votre sang contient trop de sucre, JARDIANCE élimine l'excès de sucre du corps par l'urine, ce qui réduit la quantité de sucre dans le sang. JARDIANCE peut également agir sur d'autres organes et fonctions du corps (p. ex., vaisseaux sanguins, cœur et reins) pour procurer des bienfaits cardiovasculaires et rénaux. JARDIANCE aide à protéger votre cœur contre un affaiblissement et atténue vos symptômes si vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque. JARDIANCE aide également à protéger le fonctionnement de vos reins.

Quels sont les ingrédients dans JARDIANCE?

Ingrédient médicamenteux : Empagliflozine.

Ingrédients non médicamenteux : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, hydroxypropyl cellulose, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium et talc.

JARDIANCE se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimés : 10 mg et 25 mg d'empagliflozine.

N'utilisez pas JARDIANCE dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à l'empagliflozine ou à l'un des ingrédients contenus dans JARDIANCE.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser JARDIANCE, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que de vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez un diabète de type 1 (votre organisme ne produit pas d'insuline). JARDIANCE ne doit pas être utilisé si vous avez le diabète de type 1;
- êtes atteint d'acidocétose ou avez des antécédents d'acidocétose (quantité élevée de cétones dans le sang). JARDIANCE ne doit pas être utilisé si vous êtes atteint d'acidocétose;
- êtes plus prédisposé à l'acidocétose, y compris si :
 - vous présentez une déshydratation ou des vomissements, de la diarrhée ou une sudation excessifs;
 - vous suivez un régime à très faible teneur en glucides;
 - vous êtes à jeun depuis déjà un certain temps;
 - vous mangez moins ou vous avez modifié votre alimentation;
 - vous consommez beaucoup d'alcool;
 - vous avez ou avez déjà eu des problèmes avec votre pancréas, y compris une pancréatite (inflammation du pancréas) ou une chirurgie au pancréas;
 - vous devez subir une chirurgie ou après celle-ci;
 - vous êtes hospitalisé en raison d'une chirurgie majeure, d'une infection grave ou d'une affection médicale grave;
 - vous devez subir une intervention qui nécessite de longues périodes de jeûne;

- vous êtes atteint d'une maladie aiguë;
- votre dose d'insuline a soudainement été réduite;
- vous avez des antécédents d'acidocétose.
- êtes âgé de 65 ans ou plus et recevez un traitement pour votre taux de sucre dans le sang;
- avez des problèmes avec vos reins ou êtes sous dialyse;
- avez des problèmes de foie;
- avez une tension artérielle faible;
- prenez un médicament pour contrôler une tension artérielle élevée ou prenez un diurétique (utilisé pour éliminer le surplus d'eau de votre corps);
- prenez des médicaments pour abaisser le taux de sucre dans votre sang tels que glyburide, gliclazide, glimépiride (sulfonylurées) ou de l'insuline. La prise de JARDIANCE avec ces médicaments peut augmenter le risque d'un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie);
- avez une intolérance à certains sucres du lait. Les comprimés JARDIANCE contiennent du lactose (sucre du lait);
- avez des antécédents d'infections au niveau des organes génitaux;
- avez des antécédents d'infections des voies urinaires.

Autres mises en garde

La prise de JARDIANCE peut entraîner ce qui suit :

- **Besoin plus fréquent d'uriner** : Cet effet est fréquent chez les patients présentant un taux élevé de sucre (glucose) dans le sang.
- **Infections des voies urinaires** : Peuvent inclure la septicémie urinaire et la pyélonéphrite. Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé pour détecter tout signe d'infection. Si une infection des voies urinaires est soupçonnée, il peut interrompre temporairement votre traitement par JARDIANCE.
- **Infections à levures du pénis ou du vagin** : Ce type d'infection est plus probable si vous avez déjà eu une infection à levures dans le passé.
- **Gangrène de Fournier** : Il s'agit d'une infection rare, mais grave et possiblement mortelle, qui affecte les tissus mous autour de l'aîne et qui peut entraîner l'hospitalisation, une intervention chirurgicale, voire le décès chez les hommes et les femmes. Si vous remarquez des signes de gangrène de Fournier, cessez de prendre JARDIANCE et avisez sans tarder votre professionnel de la santé.
- **Réactions allergiques graves** : Les signes peuvent comprendre un gonflement des tissus sous la peau, des éruptions cutanées et des démangeaisons. Si vous remarquez des signes de réaction allergique, cessez de prendre JARDIANCE et avisez sans tarder votre professionnel de la santé.
- **Problèmes rénaux** : Ces problèmes peuvent survenir peu de temps après le début de votre traitement par JARDIANCE. Le fonctionnement de vos reins pourrait être affecté. Votre professionnel de la santé évaluera votre fonction rénale avant et pendant votre traitement.

Voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour obtenir plus d'information sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Grossesse : JARDIANCE ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez le devenir. On ne sait pas si JARDIANCE peut nuire au bébé à naître. Discutez avec votre professionnel de la santé de la

meilleure façon de contrôler votre taux de sucre dans le sang si vous êtes enceinte. Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par JARDIANCE, cessez le traitement et avisez votre professionnel de la santé.

Allaitement : JARDIANCE ne doit pas être utilisé si vous allaitez. On ne sait pas si JARDIANCE passe dans le lait maternel. Si vous envisagez d'allaiter, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Surveillance et tests : Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé avant et pendant votre traitement par JARDIANCE et pourrait vous demander de subir des examens physiques et des tests de sang dans le but d'évaluer :

- votre taux de glucose dans le sang;
- votre taux d'hémoglobine (protéine dans les globules rouges qui transporte l'oxygène);
- vos reins, surtout si on vous prescrit un autre médicament;
- votre volume de liquide, en particulier si vous présentez un risque plus élevé de déplétion volémique ou si vous avez une affection pouvant entraîner une perte de liquide (p. ex., problèmes gastro-intestinaux). Si une perte de liquide est détectée, votre professionnel de la santé peut interrompre votre traitement jusqu'à ce que ce problème soit résolu;
- la quantité de globules rouges dans votre sang (hématocrite).

JARDIANCE entraînera un test d'urine positif pour le sucre (glucose).

Conduite et opération de machines : JARDIANCE peut causer des étourdissements et une sensation de tête légère. Avant de prendre le volant ou d'accomplir des tâches nécessitant une attention particulière, attendez de connaître votre réponse à JARDIANCE.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec JARDIANCE :

- médicaments pour le diabète, en particulier les sulfonylurées, tels que glyburide, gliclazide, glimépiride (sulfonylurées) ou l'insuline;
- médicaments pour augmenter la quantité d'eau évacuée dans votre urine qu'on appelle des diurétiques;
- lithium, car JARDIANCE peut réduire la quantité de lithium dans votre sang.

Comment utiliser JARDIANCE?

Vous devez prendre JARDIANCE :

- une fois par jour;
- à n'importe quel moment de la journée;
- par la bouche;
- avec ou sans nourriture.

Avalez le comprimé en entier. Ne PAS couper ni diviser les comprimés.

- Votre professionnel de la santé peut interrompre temporairement votre traitement par JARDIANCE :
 - pendant au moins 3 jours avant et pendant quelque temps après certains types de chirurgie ou d'intervention associés à de longues périodes de jeûne;
 - si vous êtes hospitalisé en raison d'une infection ou d'une maladie grave.
- Si le traitement par JARDIANCE est interrompu, votre professionnel de la santé :
 - continuera à surveiller votre état afin de détecter tout signe ou symptôme d'acidocétose;
 - vous dira à quel moment reprendre votre traitement par JARDIANCE.

Dose habituelle

Patients atteints de diabète de type 2 :

- **Pour maîtriser le taux de sucre dans le sang :** la dose initiale habituelle chez les adultes est de 10 mg une fois par jour. Votre professionnel de la santé peut augmenter votre dose à 25 mg une fois par jour, au besoin.
- **Pour réduire le risque de décès dû à des problèmes cardiovasculaires :** la dose habituelle chez les adultes est de 10 mg une fois par jour.

Patients atteints d'insuffisance cardiaque ou d'une maladie rénale chronique :

La dose habituelle chez les adultes est de 10 mg une fois par jour.

Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de JARDIANCE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, veuillez suivre les instructions fournies ci-dessous afin de ne pas prendre une double dose de JARDIANCE :

- S'il reste 12 heures ou plus avant votre prochaine dose, prenez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez. Prenez ensuite la dose suivante à l'heure habituelle;
- S'il reste moins de 12 heures avant votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez ensuite la dose suivante à l'heure habituelle.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à JARDIANCE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez JARDIANCE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de JARDIANCE peuvent comprendre :

- soif inhabituelle;
- élimination d'un plus grand volume d'urine que d'habitude ou besoin plus fréquent d'uriner;
- démangeaisons;

- éruption cutanée ou urticaire;
- difficulté à uriner ou douleur en urinant;
- constipation;
- perte de poids.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) : tremblements, transpiration, battements de cœur rapides, changement au niveau de la vision, faim, mal de tête et changements de l'humeur.		✓	
COURANT			
Infection des voies urinaires (infection dans l'appareil urinaire, y compris les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure en urinant, douleur pelvienne, douleur au milieu du dos, besoin plus fréquent d'uriner, sang dans l'urine, odeur de l'urine prononcée ou urine d'apparence trouble.		✓	
Infection vaginale à levures (infection génitale) : démangeaisons intenses, sensation de brûlure, douleur, irritation ou écoulement d'une substance de couleur gris blanchâtre ressemblant à du fromage cottage.	✓		
Infection à levures du pénis (infection génitale) : rougeur, enflure, démangeaisons au niveau du gland du pénis, écoulement d'une substance épaisse et granuleuse sous le prépuce, odeur désagréable, difficulté à découvrir le gland ou douleur en urinant ou durant les relations sexuelles.	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Déplétion volémique (perte de liquides du corps, déshydratation) : bouche sèche ou pâteuse, mal de tête, étourdissements, choc, faible tension artérielle, soif ou besoin moins fréquent d'uriner que la normale.			✓
Réactions allergiques cutanées : éruption cutanée, urticaire ou enflure des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue pouvant causer une difficulté à respirer ou à avaler.			✓
PEU COURANT			
Hypotension (faible tension artérielle) : étourdissements, perte de conscience, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements ou fatigue (peuvent survenir lorsqu'on se lève d'une position couchée à une position assise ou debout).		✓	
Troubles rénaux : tout changement au niveau du volume, de la fréquence ou de la couleur (pâle ou foncée) des urines, nausées, vomissements, fièvre, enflure des extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, sang dans l'urine, éruptions cutanées, gain de poids (dû à la rétention d'eau), perte de l'appétit, résultats anormaux aux tests de sang, changements de l'état mental (sommolence, confusion, coma).		✓	
Septicémie urinaire (infection grave du sang pouvant se propager des voies urinaires jusque dans le reste du corps) : fièvre, température du corps élevée ou très basse, frissons, respiration rapide, battements de cœur rapides, douleur en urinant, difficulté à uriner, absence ou peu d'urine,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
étourdissements, faible tension artérielle ou palpitations.			
Infection rénale aiguë : douleur en urinant, besoin urgent ou fréquent d'uriner, douleur dans le bas du dos (mal aux reins), fièvre ou frissons, sueur ou urine malodorante ou trouble, sang dans l'urine, difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleur à l'estomac, perte de l'appétit, confusion, soif, fatigue inhabituelle, somnolence ou fatigue, goût sucré ou métallique dans la bouche ou odeur sucrée de l'haleine.			✓
RARE			
Acidocétose (quantité élevée de cétones, un type d'acide, dans l'urine ou le sang) : perte de poids rapide, ne pas se sentir bien ou être malade, difficulté à respirer ou respiration rapide et profonde, sensation de grande soif, vomissements, douleur à l'estomac, nausées, perte de l'appétit, confusion, fatigue, sensation de fatigue ou de somnolence inhabituelle, haleine à l'odeur sucrée, goût sucré ou métallique dans la bouche ou odeur différente de l'urine ou de la sueur.			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Gangrène de Fournier (infection grave affectant le tissu mou) : fièvre, sensation de faiblesse, fatigue, sensibilité au toucher désagréable, rougeur ou enflure au niveau ou autour des organes génitaux ou de l'anus.			✓
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale haute, douleur gastrique intense qui persiste et s'aggrave en position couchée;		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
nausées, vomissements, fièvre, battements de cœur rapides ou sensibilité de l'estomac au toucher.			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conserver les comprimés JARDIANCE à la température de la pièce (15 à 30 °C).
- S'il reste des comprimés, non utilisés ou périmés, apportez-les à votre pharmacien pour qu'il les élimine de manière appropriée. Ne pas jeter le médicament dans la toilette ou l'évier.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur JARDIANCE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée (<https://www.boehringer-ingelheim.ca>), ou peut être

obtenu en téléphonant au 1-800-263-5103, poste 84633.

Les renseignements contenus dans ce dépliant étaient à jour à la date de révision indiquée ci-dessous. Toutefois, le fabricant peut disposer de renseignements plus récents.

Le présent dépliant a été rédigé par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, Burlington, ON, Canada L7L 5H4. Promotion conjointe avec Eli Lilly Canada Inc., Box 73, Toronto, ON, Canada M5X 1B1.

Dernière révision : OCT-09-2024