

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

<sup>Pr</sup> **SYNJARDY**<sup>®</sup>

Empagliflozine et chlorhydrate de metformine

Comprimés à 5 mg/500 mg, 5 mg/850 mg, 5 mg/1 000 mg, 12,5 mg/500 mg, 12,5 mg/850 mg  
12,5 mg/1 000 mg, voie orale

Association d'hypoglycémifiants oraux

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée  
5180, South Service Rd  
Burlington (Ontario) L7L 5H4

Date de l'autorisation initiale :  
29 JUILLET 2016

Date de révision :  
10 OCTOBRE 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 285975

BICL : 0289-17-18

Synjardy<sup>®</sup> est une marque déposée utilisée sous licence par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée.

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

1 INDICATIONS, 1.1 Enfants	03/2023
1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées	03/2023
2 CONTRE-INDICATIONS	03/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques, Interruption temporaire en cas d'une intervention chirurgicale	09/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants (<18 ans), Personnes âgées (≥65 ans), Atteinte rénale, Atteinte hépatique	03/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	03/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire	03/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite de véhicules et utilisation de machines	03/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Acidocétose diabétique prolongée	09/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaire	03/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique	03/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire	03/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires	09/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal	03/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	03/2023

## TABLE DES MATIÈRES

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

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

<b>3</b>	<b>ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>7</b>
<b>4</b>	<b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>7</b>
4.1	Considérations posologiques.....	7
4.2	Posologie recommandée et ajustement posologique .....	9
4.4	Administration .....	10
4.5	Dose omise .....	10
<b>5</b>	<b>SURDOSAGE .....</b>	<b>10</b>
<b>6</b>	<b>FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ....</b>	<b>11</b>
6.1	Caractéristiques physiques.....	12
<b>7</b>	<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>12</b>
7.1	Populations particulières.....	23
7.1.1	Femmes enceintes .....	23
7.1.2	Femmes qui allaitent .....	23
7.1.3	Enfants .....	24
7.1.4	Personnes âgées .....	24
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>26</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables .....	26
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	27
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (<1 %).....	29
8.4	Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	30
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	33
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>35</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	35
9.3	Interactions médicament-comportement.....	35
9.4	Interactions médicament-médicament.....	36
9.5	Interactions médicament-aliment.....	42
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	42
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	42
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>43</b>

10.1	Mode d'action .....	43
10.2	Pharmacodynamie.....	43
10.3	Pharmacocinétique.....	44
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>48</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>48</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>49</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>49</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>50</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	50
14.2	Études de biodisponibilité comparatives .....	57
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>66</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>66</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE.....</b>	<b>71</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S .....</b>	<b>72</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

SYNJARDY (comprimés d'empagliflozine et de chlorhydrate de metformine) 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 diabète sucré de type 2 dont le diabète n'est pas maîtrisé de façon adéquate par :

- la metformine;
  - une sulfonylurée en association avec la metformine;
  - la pioglitazone en association avec la metformine;
  - une insuline en association avec la metformine.
- Chez les patients recevant déjà un traitement et obtenant un contrôle glycémique avec :
    - la metformine et l'empagliflozine sous forme de comprimés distincts;
    - une sulfonylurée en association avec la metformine et l'empagliflozine sous forme de comprimés distincts;
    - la pioglitazone en association avec la metformine et l'empagliflozine sous forme de comprimés distincts;
    - une insuline en association avec la metformine et l'empagliflozine sous forme de comprimés distincts.

**Importante limitation d'utilisation :** L'utilisation de l'empagliflozine en association avec un mélange d'insulines (régulière ou analogue) n'a pas fait l'objet d'étude. SYNJARDY ne doit donc pas être utilisé avec un mélange d'insulines (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

#### 1.1 Enfants

**Enfants (<18 ans) :** SYNJARDY ne doit pas être utilisé chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité de SYNJARDY n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [7.1.3 Enfants](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥65 ans) :** Le risque de manifestations indésirables était plus élevé chez les personnes âgées recevant l'empagliflozine que chez les patients plus jeunes. L'utilisation de SYNJARDY chez les personnes âgées doit donc se faire avec prudence (voir [7.1.4 Personnes âgées, 4.1 Considérations posologiques](#)). On s'attend à ce que l'empagliflozine soit moins efficace à abaisser la glycémie chez les patients âgés, car ces derniers sont plus susceptibles de présenter une atteinte rénale.

La metformine est éliminée par les reins et le risque de manifestations indésirables graves au médicament est plus important en présence d'une atteinte rénale. L'utilisation de SYNJARDY est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte rénale grave (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)). Puisque la fonction rénale diminue avec l'âge, il ne faut pas entreprendre un traitement par SYNJARDY chez les patients âgés de plus de 80 ans, sauf si la fonction rénale n'est pas significativement réduite. Chez les patients à un âge avancé, la dose de SYNJARDY doit être ajustée attentivement pour établir la dose minimale offrant un effet adéquat sur la glycémie. Une surveillance

plus attentive et plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire pour aider à prévenir l'apparition d'acidose lactique associée à la metformine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Acidose lactique, 7.1.4 Personnes âgées, 4.1. Considérations posologiques, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées](#)).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

SYNJARDY est contre-indiqué chez les patients :

- atteints de diabète sucré instable et/ou de diabète insulino-dépendant (type 1);
- atteints d'acidose métabolique aiguë ou chronique, d'acidocétose diabétique, avec ou sans coma, ou présentant des antécédents d'acidocétose, avec ou sans coma;
- présentant des antécédents d'acidose lactique, peu importe les facteurs précipitants;
- présentant une atteinte rénale grave [débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>], une néphropathie terminale, ainsi que chez les patients sous dialyse ou dont la fonction rénale est inconnue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#));
- consommant une quantité excessive d'alcool de manière aiguë ou chronique;
- présentant un dysfonctionnement hépatique grave étant donné que la présence d'un dysfonctionnement hépatique grave a été associée à des cas d'acidose lactique. L'utilisation de SYNJARDY doit généralement être évitée chez les patients présentant des signes cliniques d'hépatopathie ou des résultats d'analyses de laboratoire indiquant une telle affection;
- présentant un collapsus cardiovasculaire et des états pathologiques associés à l'hypoxémie, comme l'insuffisance cardiorespiratoire, lesquels sont souvent liés à une hyperlactacidémie;
- présentant des facteurs de stress, tels que infections graves, traumatismes ou interventions chirurgicales et phase de rétablissement postopératoire;
- présentant une déshydratation ou un choc;
- présentant une hypersensibilité ou allergie connue à l'empagliflozine, au chlorhydrate de metformine ou à l'un des composants de la présentation, y compris l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux ou composants du contenant (voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) pour la liste complète);
- chez les patientes enceintes ou qui allaitent;
- qui doivent subir des examens radiologiques comprenant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés, car l'utilisation de tels produits peut causer une altération aiguë de la fonction rénale. Le traitement par SYNJARDY doit être interrompu temporairement durant la période autour de l'administration de produits de contraste iodés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Acidose lactique

- L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine pendant le traitement par SYNJARDY (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Endocrinien/métabolisme](#), [Acidose lactique](#)).
- Il faut conseiller aux patients d'éviter toute consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique, pendant le traitement par SYNJARDY, car la consommation d'alcool intensifie les effets de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Endocrinien/métabolisme](#), [Acidose lactique](#)).

##### Acidocétose diabétique

- Des cas d'acidocétose diabétique, 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 traités par SYNJARDY ou d'autres inhibiteurs du cotransporteur du sodium-glucose de type 2 (SGLT-2). Des cas mortels d'acidocétose diabétique ont été signalés chez des patients qui prenaient de l'empagliflozine. Certains de ces cas étaient atypiques avec des valeurs glycémiques inférieures à 13,9 mmol/L (250 mg/dL) (voir [8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#), [Acidocétose diabétique](#))
- Il faut envisager la possibilité d'acidocétose diabétique en présence de symptômes non spécifiques comme les nausées, les vomissements, l'anorexie, les douleurs abdominales, 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 SYNJARDY doit être interrompu immédiatement et les patients doivent être évalués immédiatement afin de détecter la présence d'acidocétose diabétique.
- SYNJARDY est contre-indiqué chez les patients présentant une acidocétose diabétique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). SYNJARDY ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique ou chez les patients présentant des antécédents d'acidocétose diabétique.
- SYNJARDY est contre-indiqué chez les patients atteints de diabète sucré de type 1 (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

- **Acidose lactique** : La metformine contenue dans SYNJARDY est en grande partie excrétée par les reins, et le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente avec le degré d'atteinte de la fonction rénale. SYNJARDY est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte rénale grave [débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>], de

néphropathie terminale, chez les patients sous dialyse ou lorsque la fonction rénale est inconnue (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Les facteurs susceptibles d'accroître le risque d'acidose lactique doivent être examinés avant d'envisager l'instauration du traitement par SYNJARDY chez les patients présentant une atteinte rénale.

Le choix de la dose chez les personnes âgées doit être fait avec soin et reposer sur une surveillance attentive et régulière de la fonction rénale. En général, on ne doit pas augmenter la dose de metformine jusqu'à la dose maximale chez les personnes âgées. La fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration du traitement par SYNJARDY et périodiquement par la suite chez les patients dont la fonction rénale est normale, et plus fréquemment chez les patients présentant une atteinte rénale (DFGe <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et chez les patients âgés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

- L'état volémique doit être évalué et, au besoin, corrigé avant l'instauration du traitement par SYNJARDY (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).
- **Administration concomitante avec une insuline ou un sécrétagogue de l'insuline (p. ex., sulfonylurée) :** Lorsque SYNJARDY 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 diminuer le risque d'hypoglycémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Utilisation concomitante avec des médicament connus pour causer une hypoglycémie, Empagliflozine](#)).
- **Interruption temporaire en cas d'une intervention chirurgicale :** Le traitement par SYNJARDY 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 SYNJARDY (voir [7 MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Considérations relatives à l'interruption temporaire du traitement](#)).
- **Diurétiques :** Il faut faire preuve de prudence lorsque SYNJARDY est utilisé en concomitance avec des diurétiques, particulièrement les diurétiques de l'anse, en raison du risque accru de manifestations indésirables causées par une déplétion volémique pendant le traitement concomitant (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)). Les diurétiques, plus particulièrement les diurétiques de l'anse, peuvent également accroître le risque d'acidose lactique étant donné que ces médicaments ont le potentiel de réduire la fonction rénale (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Autres médicaments](#)). La posologie de SYNJARDY doit être ajustée au besoin.
- **Médicaments cationiques :** SYNJARDY doit être utilisé avec précaution chez les patients qui prennent des médicaments cationiques éliminés par sécrétion tubulaire rénale en raison du risque accru d'acidose lactique pendant l'utilisation concomitante (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, Surveillance et tests de laboratoire](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents cationiques](#)). L'ajustement de la dose de SYNJARDY ou de l'autre médicament pouvant causer une interférence est recommandé.
- **Utilisation concomitante avec des médicaments qui affectent le statut glycémique :** Il faut envisager un ajustement de la posologie de SYNJARDY, au besoin, lorsque SYNJARDY est utilisé

simultanément avec des médicaments qui provoquent une hyperglycémie ou une hypoglycémie, plus particulièrement à l'instauration du traitement avec le médicament interférant et au moment de l'arrêt de celui-ci (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et tests de laboratoire](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [Autres médicaments](#)).

- **Lévothyroxine** : La lévothyroxine peut diminuer l'effet hypoglycémique de la metformine. Il est recommandé de surveiller les taux de sucre dans le sang, particulièrement lorsque l'hormonothérapie thyroïdienne est instaurée, modifiée ou interrompue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Endocrinien/métabolisme](#), [Hypothyroïdie](#), [Surveillance et tests de laboratoire](#)), et la posologie de SYNJARDY doit être ajustée au besoin (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [Lévothyroxine](#)).

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de SYNJARDY est d'un comprimé, deux fois par jour, avec de la nourriture.

La posologie doit être adaptée en fonction du traitement actuel du patient, de son efficacité et de sa tolérabilité, sans toutefois dépasser la dose quotidienne maximale recommandée de 25 mg d'empagliflozine et de 2 000 mg de metformine. La dose quotidienne maximale chez les patients dont le DFGe est  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> est de 1 000 mg.

SYNJARDY est offert dans les teneurs suivantes :

- 5 mg d'empagliflozine/500 mg de chlorhydrate de metformine
  - 5 mg d'empagliflozine/850 mg de chlorhydrate de metformine
  - 5 mg d'empagliflozine/1 000 mg de chlorhydrate de metformine
  - 12,5 mg d'empagliflozine/500 mg de chlorhydrate de metformine
  - 12,5 mg d'empagliflozine/850 mg de chlorhydrate de metformine
  - 12,5 mg d'empagliflozine/1 000 mg de chlorhydrate de metformine
- 
- Chez les patients prenant déjà de la metformine (seule ou en association avec une sulfonylurée, de la pioglitazone ou une insuline), le traitement par SYNJARDY doit être entamé afin de fournir 5 mg d'empagliflozine (dose quotidienne totale : 10 mg) et une dose de metformine similaire à la dose quotidienne totale que les patients reçoivent déjà.
  - Les patients qui passent des comprimés individuels d'empagliflozine (dose quotidienne totale de 10 mg ou de 25 mg) et de metformine à SYNJARDY doivent recevoir les mêmes doses quotidiennes d'empagliflozine et de metformine que celles qu'ils prenaient déjà ou la dose de metformine la plus comparable sur le plan thérapeutique.

**Enfants (<18 ans)** : L'innocuité et l'efficacité de SYNJARDY n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [1.1 Enfants](#), [7.1.3 Enfants](#)).

**Personnes âgées (≥65 ans)** : Étant donné que la fonction rénale peut être réduite chez les patients âgés, la posologie de SYNJARDY doit être ajustée d'après la fonction rénale. Une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire. Il ne faut pas entreprendre un traitement par SYNJARDY chez les patients âgés de plus de 80 ans, sauf si la fonction rénale n'est pas significativement réduite, étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une acidose lactique (voir [1.2](#)

[Personnes âgées](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Acidose lactique](#)). Chez les patients âgés, la dose initiale et la dose d'entretien doivent être conservatrices et tout ajustement de la dose doit être basé sur une évaluation attentive de la fonction rénale. Il faut surveiller plus fréquemment la fonction rénale et, généralement, la dose de SYNJARDY ne doit pas être augmentée jusqu'à la dose maximale (voir [4.1 Considérations posologiques, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

#### **Atteinte rénale**

SYNJARDY est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte rénale grave [débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>], une néphropathie terminale, ainsi que chez les patients sous dialyse ou dont fonction rénale est inconnue en raison de la présence de metformine et du risque d'acidose lactique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

#### **Atteinte hépatique**

SYNJARDY est contre-indiqué chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique grave et ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent des signes cliniques d'hépatopathie ou des résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une telle affection (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). L'exposition à l'empagliflozine est accrue chez les patients présentant une atteinte hépatique grave. L'utilisation de metformine chez des patients présentant une atteinte hépatique a été associée à des cas d'acidose lactique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

### **4.4 Administration**

Afin de réduire au minimum l'intolérance gastrique à la metformine contenue dans SYNJARDY, comme les nausées et les vomissements, les comprimés de SYNJARDY doivent être pris par voie orale avec les repas et doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.

### **4.5 Dose omise**

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que l'oubli est constaté. Cependant, il ne faut pas prendre deux doses en même temps pour compenser la dose oubliée. Dans ce cas, il faut sauter la dose oubliée.

## **5 SURDOSAGE**

### *Empagliflozine*

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

### *Chlorhydrate de metformine*

Il existe très peu de données sur le traitement du surdosage massif par le chlorhydrate de metformine. On pourrait dans un tel cas s'attendre à des manifestations indésirables de plus forte intensité qu'à la normale, notamment les suivantes : troubles épigastriques, nausées et vomissements suivis de diarrhée, somnolence, faiblesse, étourdissements, malaises et céphalées. Si ces symptômes persistent, la possibilité d'une acidose lactique doit être écartée. La prise du

médicament doit être interrompue et un traitement de soutien approprié doit être instauré (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Acidose lactique](#)).

Des cas de surdosage de chlorhydrate de metformine ont été recensés, certains comportant l'ingestion de plus de 50 g. Une hypoglycémie a été signalée dans quelque 10 % des cas. Une acidose lactique a été signalée dans environ 32 % des cas de surdosage de metformine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Acidose lactique](#)).

La metformine est dialysable, sa vitesse d'élimination pouvant atteindre 170 mL/min dans des circonstances hémodynamiques favorables. L'hémodialyse peut par conséquent être utile pour éliminer la metformine accumulée en cas de surdosage présumé.

Une pancréatite peut survenir dans le cas d'un surdosage de metformine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

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 à 5 mg/500 mg ce qui correspond à 5 mg d'empagliflozine et 500 mg de chlorhydrate de metformine.	amidon de maïs, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, macrogol 400, silice (colloïdale anhydre), stéarate de magnésium, talc.
Orale	Comprimés pelliculés à 5 mg/850 mg ce qui correspond à 5 mg d'empagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.	
Orale	Comprimés pelliculés à 5 mg/1 000 mg ce qui correspond à 5 mg d'empagliflozine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.	
Orale	Comprimés pelliculés à 12,5 mg/500 mg ce qui correspond à 12,5 mg d'empagliflozine et 500 mg de chlorhydrate de metformine.	amidon de maïs, copovidone, dioxyde de titane, hypromellose, macrogol 400, oxyde de fer noir et oxyde de fer rouge, silice (colloïdale anhydre), stéarate de magnésium, talc.
Orale	Comprimés pelliculés à 12,5 mg/850 mg ce qui correspond à 12,5 mg d'empagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.	
Orale	Comprimés pelliculés à 12,5 mg/1 000 mg ce qui correspond à 12,5 mg d'empagliflozine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.	
Orale	Comprimés pelliculés à 12,5 mg/1 000 mg ce qui correspond à 12,5 mg d'empagliflozine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.	

## 6.1 Caractéristiques physiques

Tableau 2 - Apparence de la forme pharmaceutique et conditionnement

Forme pharmaceutique / Teneur	Apparence	Conditionnement
Comprimé à 5 mg/500 mg par voie orale	Le comprimé est jaune orangé, ovale, biconvexe et pelliculé. Il porte « S5 » et le logo de l'entreprise gravés sur une face, et « 500 » sur l'autre.	Boîtes contenant 6 plaquettes de 10 comprimés (présentation commerciale) et 1 plaquette de 10 comprimés (échantillon).
Comprimé à 5 mg/850 mg par voie orale	Le comprimé est blanc jaunâtre, ovale, biconvexe et pelliculé. Il porte « S5 » et le logo de l'entreprise gravés sur une face, et « 850 » sur l'autre.	
Comprimé à 5 mg/1 000 mg par voie orale	Le comprimé est jaune brunâtre, ovale, biconvexe et pelliculé. Il porte « S5 » et le logo de l'entreprise gravés sur une face, et « 1 000 » sur l'autre.	
Comprimé à 12,5 mg/500 mg par voie orale	Le comprimé est mauve brunâtre pâle, ovale, biconvexe et pelliculé. Il porte « S12 » et le logo de l'entreprise gravés sur une face, et « 500 » sur l'autre.	
Comprimé à 12,5 mg/850 mg par voie orale	Le comprimé est blanc rosé, ovale, biconvexe et pelliculé. Il porte « S12 » et le logo de l'entreprise gravés sur une face, et « 850 » sur l'autre.	
Comprimé à 12,5 mg/1 000 mg par voie orale	Le comprimé est mauve brunâtre foncé, ovale, biconvexe et pelliculé. Il porte « S12 » et le logo de l'entreprise gravés sur une face, et « 1 000 » sur l'autre.	

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter [« ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) de la section 3.

### Généralités

SYNJARDY 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 diabétique.

### Cardiovasculaire

#### *Empagliflozine*

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

En raison de son mode d'action, SYNJARDY cause une diurèse, laquelle peut être associée à une baisse de la tension artérielle.

La prudence s'impose chez les patients pour qui une chute de la tension artérielle provoquée par l'empagliflozine peut présenter 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 hypotension artérielle systolique 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 SYNJARDY 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 [8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives, Déplétion volémique](#)).

#### **Accidents vasculaires cérébraux**

Dans le cadre de l'essai EMPA-REG OUTCOME, chez les groupes recevant l'empagliflozine à 10 mg et à 25 mg, une tendance non significative à un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral mortel/non mortel par rapport au groupe placebo a été observée : RRI : 1,18 (IC à 95 % : 0,89, 1,56).

Une relation causale entre l'empagliflozine et l'accident vasculaire cérébral n'a pas été établie; toutefois, la prudence s'impose chez les patients présentant un risque élevé d'accident vasculaire cérébral.

#### *Chlorhydrate de metformine*

**États hypoxiques :** Le collapsus cardiovasculaire (choc) toutes causes confondues, l'insuffisance cardiaque congestive aiguë, l'infarctus aigu du myocarde et d'autres affections caractérisées par l'hypoxémie ont été liés à l'acidose lactique et peuvent aussi entraîner une azotémie prénale. En présence de telles affections, il faut cesser immédiatement le traitement par SYNJARDY.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets de SYNJARDY sur la capacité de conduire ou d'opérer de la machinerie. Toutefois, les patients doivent être avisés de ne pas conduire ni opérer de machinerie s'il existe un risque d'hypoglycémie et lorsque SYNJARDY est utilisé en association avec l'insuline ou un sécrétagogue de l'insuline (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Chlorhydrate de metformine, Hypoglycémie](#)). Les patients doivent être informés du risque élevé de manifestations indésirables associées à la réduction du volume intravasculaire, telles qu'une hypotension posturale, des étourdissements ou une sensation de tête légère (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Utilisation en association avec des médicaments connus pour leur effet hypoglycémiant, Empagliflozine](#)).

#### **Endocrinien/métabolisme**

##### *Empagliflozine*

**Acidocétose diabétique :** Des cas, y compris des cas mortels, d'acidocétose diabétique, une affection grave potentiellement mortelle nécessitant une hospitalisation d'urgence, ont été signalés après la

commercialisation du produit et dans le cadre d'essais cliniques chez des patients traités par l'empagliflozine ou d'autres inhibiteurs du SGLT-2. Des cas mortels d'acidocétose diabétique ont été signalés chez des patients qui prenaient de l'empagliflozine. Dans un certain nombre des cas déclarés, le tableau clinique de la maladie était atypique, la glycémie affichant une hausse seulement modérée, inférieure à 14 mmol/L (250 mg/dL) (voir [8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives, Acidocétose diabétique](#)).

Des cas d'acidocétose, y compris des cas menaçant le pronostic vital et mortels, ont également été identifiés dans des rapports de post-commercialisation chez des patients atteints de diabète sucré de type 1 et de type 2 qui prenaient des inhibiteurs du SGLT-2, y compris de l'empagliflozine. L'innocuité et l'efficacité de l'empagliflozine 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 diabétique est courante chez les patients atteints de diabète de type 1 traités par inhibiteurs du SGLT-2.

**SYNJARDY est contre-indiqué chez les patients atteints de diabète de type 1 (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Avant d'instaurer le traitement par SYNJARDY, le diagnostic de diabète sucré de type 2 doit être confirmé.**

Les patients atteints de diabète de type 2 traités par SYNJARDY 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 SYNJARDY peut se manifester même lorsque les valeurs glycémiques sont inférieures à 13,9 mmol/L (250 mg/dL).

Il faut envisager la possibilité d'acidocétose diabétique en présence de symptômes non spécifiques comme les nausées, les vomissements, l'anorexie, les douleurs abdominales, 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 SYNJARDY doit être interrompu immédiatement, les patients doivent être évalués immédiatement afin de détecter la présence d'acidocétose diabétique 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 SYNJARDY, 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 diabétique 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. SYNJARDY doit être utilisé avec prudence dans ces cas, et ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

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](#), [Administration concomitante avec une insuline ou un sécrétagogue de l'insuline](#)).

SYNJARDY est contre-indiqué chez les patients atteints d'acidocétose diabétique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). SYNJARDY ne doit pas être utilisé pour traiter l'acidocétose diabétique ou chez les patients présentant des antécédents d'acidocétose diabétique (voir [ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) de la section 3).

### ***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 SYNJARDY et l'instauration du traitement standard de l'acidocétose diabétique.

### ***Considérations relatives à l'interruption temporaire du traitement***

Interrompre temporairement le traitement par SYNJARDY 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 SYNJARDY 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 SYNJARDY devrait avoir été éliminée. Il est recommandé de surveiller l'acidocétose diabétique 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 SYNJARDY (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 SYNJARDY et d'obtenir immédiatement des soins médicaux si ces signes et symptômes se manifestent.

### **Utilisation en association avec des médicaments connus pour leur effet hypoglycémiant :**

#### *Empagliflozine*

On sait que l'insuline et les sécrétagogues de l'insuline sont susceptibles de provoquer une hypoglycémie. Dans un essai clinique, la fréquence de l'hypoglycémie était plus élevée, par rapport au placebo, lorsque SYNJARDY était utilisé en association avec un sécrétagogue de l'insuline (p. ex., une sulfonylurée) ou une insuline (voir [8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#), [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 SYNJARDY (voir [4.1 Considérations posologiques](#), [Administration concomitante avec une insuline ou un sécrétagogue de l'insuline \(p. ex. sulfonylurée\)](#)).

**Élévation du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) :** Des hausses du C-LDL proportionnelles à la dose ont été observées pendant le traitement par l'empagliflozine (voir [8.4](#)

[Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives, C-LDL](#)). Le taux de C-LDL doit être surveillé.

### *Chlorhydrate de metformine*

**Modification de l'état clinique du patient dont le diabète était auparavant maîtrisé :** En présence de résultats anormaux aux épreuves de laboratoire ou d'une affection clinique (surtout si la maladie est vague et mal définie) chez des patients dont le diabète était auparavant bien maîtrisé par SYNJARDY, il faut évaluer sans délai les signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. L'évaluation doit comprendre le dosage des électrolytes et des cétones sériques, la mesure de la glycémie et, si indiqué, la détermination du pH sanguin ainsi que le dosage du lactate, du pyruvate et de la metformine. En présence de tout type d'acidose, il faut interrompre immédiatement l'utilisation de SYNJARDY et instaurer les mesures correctives adéquates.

**Hypoglycémie :** Les patients recevant seulement la metformine dans des circonstances normales ne présentent pas de risque d'hypoglycémie. Toutefois, l'hypoglycémie peut survenir si l'apport calorique est insuffisant, si les patients se livrent à des exercices épuisants sans augmenter leur apport calorique ou s'ils prennent un autre agent hypoglycémiant ou de l'éthanol en même temps.

Les patients âgés, affaiblis ou souffrant de malnutrition, les patients atteints d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire et les patients présentant une intoxication alcoolique sont particulièrement vulnérables aux effets des hypoglycémiantes.

Il peut être difficile de dépister l'hypoglycémie chez les personnes âgées et les personnes qui prennent des inhibiteurs des récepteurs bêta adrénergiques.

**Hypothyroïdie :** La metformine entraîne une diminution du taux de thyroïdostimuline (la TSH, hormone qui maîtrise l'activité de la thyroïde) chez les patients atteints d'hypothyroïdie traitée ou non traitée (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). La surveillance régulière des taux de TSH est recommandée chez les patients atteints d'hypothyroïdie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

Les résultats des études ont révélé que la metformine diminue les taux plasmatiques de TSH, souvent à des taux sous la normale lorsqu'elle est administrée à des patients atteints d'hypothyroïdie non traitée ou des patients atteints d'hypothyroïdie traitée efficacement par la lévothyroxine. La diminution des taux plasmatiques de TSH n'est pas observée lorsque la metformine est administrée aux patients présentant un fonctionnement normal de la thyroïde. Il semble que la metformine favorise la modulation inhibitrice des hormones thyroïdiennes sur la sécrétion de TSH.

La lévothyroxine peut diminuer l'effet hypoglycémique de la metformine. Il est recommandé de surveiller régulièrement la glycémie chez les patients atteints d'hypothyroïdie et traités par la lévothyroxine, en particulier lorsque l'hormonothérapie thyroïdienne est instaurée, modifiée ou interrompue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Lévothyroxine](#)).

**Acidose lactique :** L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui peut survenir en raison de l'accumulation de metformine pendant le traitement par SYNJARDY. Lorsqu'elle survient, cette complication entraîne la mort dans environ 50 % des cas. Une acidose lactique peut également survenir en présence d'un certain nombre d'affections physiopathologiques, dont le diabète sucré, ou de tout état caractérisé par une hypoperfusion et une hypoxémie tissulaires significatives. L'acidose lactique se définit par l'élévation de la concentration sanguine de lactate (>5 mmol/L), la

diminution du pH sanguin, le déséquilibre électrolytique comportant une augmentation de la valeur du trou anionique et l'élévation du rapport lactate/pyruvate. Lorsque la metformine est mise en cause dans les cas d'acidose lactique, la concentration plasmatique de la metformine se révèle généralement supérieure à 5 µg/mL.

Chez les patients recevant du chlorhydrate de metformine, l'incidence des cas déclarés d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1 000 années-patients et environ 0,015 décès par 1 000 années-patients). Les cas signalés sont survenus principalement chez des patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale marquée, notamment de néphropathie et d'hypoperfusion rénale intrinsèques, souvent associée à des troubles médicaux ou chirurgicaux multiples et à l'emploi concomitant de plusieurs médicaments.

Le risque d'acidose lactique est plus élevé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement pharmacologique, surtout chez ceux dont l'insuffisance est aiguë ou instable, qui présentent un risque d'hypoperfusion ou d'hypoxémie. Chez les patients âgés en particulier sous traitement, la fonction rénale doit être surveillée de près. Il ne faut pas entreprendre un traitement par SYNJARDY chez les patients de 80 ans et plus, sauf si la fonction rénale n'est pas réduite, car ces patients sont plus susceptibles de souffrir d'acidose lactique. Le risque d'acidose lactique augmente avec la gravité du dysfonctionnement rénal et l'âge du patient. Chez les patients traités par la metformine, ce risque peut toutefois être considérablement atténué par une surveillance régulière de la fonction rénale et par l'emploi de la dose minimale efficace de la metformine.

De plus, il faut interrompre immédiatement l'utilisation de SYNJARDY en présence de toute affection liée à l'hypoxémie, à la déshydratation ou à une septicémie. Comme un dysfonctionnement hépatique peut diminuer considérablement la capacité d'éliminer le lactate, la prise de SYNJARDY doit généralement être évitée en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire évoquant une telle affection.

Il faut conseiller aux patients qui reçoivent SYNJARDY d'éviter toute consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique, car l'alcool intensifie les effets du chlorhydrate de metformine sur le métabolisme du lactate. En outre, il faut interrompre temporairement le traitement par SYNJARDY avant tout examen radiologique comportant l'injection intravasculaire de produits de contraste radiomarqués ou toute intervention chirurgicale.

Souvent, l'installation de l'acidose lactique est discrète et s'accompagne seulement de symptômes non spécifiques comme des malaises, des myalgies, une détresse respiratoire, une augmentation de la somnolence et des troubles abdominaux imprécis. Une acidose plus marquée peut être liée à une hypothermie, à une hypotension artérielle et à des bradyarythmies réfractaires. Les patients et leur médecin devraient être conscients de la gravité éventuelle de tels symptômes. Il faut dire aux patients d'aviser immédiatement leur médecin si de tels symptômes surviennent. L'utilisation de SYNJARDY doit être interrompue jusqu'à ce que la situation soit éclaircie. Le dosage des électrolytes et des cétones sériques, la mesure de la glycémie et, si indiqué, la détermination du pH sanguin ainsi que le dosage du lactate, et même de la metformine peuvent être utiles dans ces circonstances. Quelle que soit la dose de metformine administrée, il est peu probable que les symptômes gastro-intestinaux, fréquents au début du traitement, soient liés au traitement une fois l'état du patient stabilisé. L'apparition tardive de tels symptômes peut être due à une acidose lactique ou à une autre affection grave.

Chez les patients traités par la metformine, la présence d'une concentration plasmatique de lactate à jeun dépassant la limite supérieure de la normale, mais inférieure à 5 mmol/L, ne témoigne pas nécessairement d'une acidose lactique imminente et peut être imputable à d'autres causes, telles

qu'une piètre maîtrise du diabète, l'obésité, une activité physique intense ou des problèmes techniques relatifs à la manipulation des échantillons.

Lorsque survient une acidose métabolique sans signe d'acidocétose (cétonurie et cétonémie) chez un patient diabétique, il faut soupçonner la présence d'une acidose lactique.

L'acidose lactique constitue une urgence médicale qui exige un traitement en milieu hospitalier. Si une acidose lactique se manifeste chez un patient traité par SYNJARDY, il faut interrompre immédiatement le médicament et instaurer sans tarder les mesures de soutien générales. Comme le chlorhydrate de metformine est dialysable (la vitesse d'élimination atteignant 170 mL/min dans des circonstances hémodynamiques favorables), il est recommandé de recourir sans délai à l'hémodialyse afin de corriger l'acidose et d'éliminer la metformine accumulée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [Rénal](#)).

Le médecin doit expliquer aux patients comment reconnaître les symptômes possibles d'une acidose lactique. En présence de tout type d'acidose, le traitement par SYNJARDY doit être interrompu immédiatement et le patient doit être hospitalisé sans tarder.

**Perte de l'équilibre glycémique :** Une perte momentanée de l'équilibre glycémique peut survenir à la suite d'une exposition à un facteur de stress tel que la fièvre, un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale chez les patients dont le diabète était maîtrisé par un traitement antidiabétique quelconque. Dans un tel cas, il peut s'avérer nécessaire d'interrompre le traitement par SYNJARDY et d'administrer temporairement de l'insuline. Le traitement par SYNJARDY pourra être repris une fois l'épisode aigu résolu.

**Taux de vitamine B<sub>12</sub> :** Des troubles de l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub> ont été signalés chez certains patients traités par la metformine. Par conséquent, le dosage sérique de la vitamine B<sub>12</sub> est conseillé au moins tous les ans ou tous les deux ans chez les patients qui reçoivent SYNJARDY pendant une longue période.

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés de 29 semaines, une diminution sous la normale du taux de vitamine B<sub>12</sub> sérique auparavant normal a été notée chez environ 7 % des patients traités par la metformine, sans que d'autres manifestations cliniques aient été relevées. Une telle diminution, qui est probablement imputable à une altération de l'absorption de cette vitamine par l'intermédiaire du facteur intrinsèque, est cependant très rarement associée à une anémie et semble céder rapidement à l'arrêt du traitement par la metformine ou à la prise de suppléments de vitamine B<sub>12</sub>. Il est conseillé de mesurer les paramètres hématologiques tous les ans, ainsi que d'évaluer et de prendre en charge toute anomalie apparente chez les patients qui prennent SYNJARDY (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)). Certaines personnes (dont l'apport en vitamine B<sub>12</sub> ou en calcium est insuffisant ou qui absorbent mal ces éléments) semblent prédisposées à une baisse du taux de vitamine B<sub>12</sub> sous la normale.

Le traitement prolongé par la metformine a été associé à une diminution de la concentration sérique de vitamine B<sub>12</sub>, laquelle peut causer une neuropathie périphérique. On a signalé des cas graves de neuropathie périphérique (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Il est recommandé de surveiller la concentration sérique de vitamine B<sub>12</sub> (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

## Génito-urinaire

### *Empagliflozine*

**Mycoses génitales** : SYNJARDY augmente le risque de mycoses génitales, particulièrement chez les patients ayant des antécédents de telles infections (voir [8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives, Mycoses génitales](#)).

**Infections des voies urinaires (y compris la septicémie urinaire et la pyélonéphrite)** : SYNJARDY augmente le risque d'infections des voies urinaires (voir [8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives, 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 du produit chez des patients traités par l'empagliflozine et d'autres inhibiteurs du SGLT-2. Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'infection des voies urinaires chez les patients et, si indiqué, instaurer promptement un traitement. Une interruption temporaire du traitement par SYNJARDY doit être envisagée chez les patients qui présentent une infection des voies urinaires compliquée.

**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, ont été signalés après la commercialisation du produit chez des femmes et des hommes atteints de diabète sucré recevant des inhibiteurs du SGLT-2, y compris l'empagliflozine. Les issues graves comprenaient, entre autres, l'hospitalisation, de multiples chirurgies et le décès.

Les patients traités par SYNJARDY 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 SYNJARDY 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

### *Empagliflozine*

**Élévation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite** : Les valeurs moyennes du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite ainsi que la fréquence des valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite anormalement élevées ont augmenté chez les patients recevant SYNJARDY (voir [8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives, Hématocrite](#)). SYNJARDY doit être utilisé avec prudence chez les patients dont l'hématocrite est élevé.

### *Chlorhydrate de metformine*

Des cas graves d'anémie hémolytique induite par la metformine, ayant entraîné la mort dans certains cas, ont été signalés (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Deux mécanismes ont été décrits pour l'induction de l'anémie hémolytique auto-immune par la metformine : la formation d'anticorps dirigés contre le complexe érythrocyte-metformine ou la formation d'auto-anticorps. Il est conseillé de surveiller les paramètres hématologiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

## Hépatique/biliaire/pancréatique

SYNJARDY est contre-indiqué chez les patients qui présentent un dysfonctionnement hépatique grave et son utilisation doit être évitée chez les patients présentant des signes cliniques d'hépatopathie ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant une telle affection (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### *Empagliflozine*

Des élévations considérables du taux de transaminases hépatiques ont été observées chez les patients recevant l'empagliflozine dans les essais cliniques. Un lien causal entre ces élévations et la prise d'empagliflozine n'a toutefois pas été établi (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [Atteinte hépatique](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance hépatique](#)).

### *Chlorhydrate de metformine*

Comme l'altération de la fonction hépatique a été liée à certains cas d'acidose lactique, on doit généralement éviter d'administrer la metformine en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une telle affection.

Le traitement par la metformine est contre-indiqué chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Des cas graves de pancréatite ont été signalés chez des patients recevant de la metformine (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Les cas de pancréatite signalés se sont produits soit dans le contexte d'un surdosage aigu de metformine (voir [5 SURDOSAGE](#)), soit chez des patients recevant des doses thérapeutiques de metformine qui ont présenté en même temps une insuffisance rénale et/ou une acidose lactique, ce qui indique une accumulation de metformine dans l'organisme.

## **Immunitaire**

**Réactions d'hypersensibilité** : SYNJARDY est contre-indiqué chez les patients présentant des antécédents de réaction d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un ou l'autre des ingrédients dans la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant (voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) pour obtenir la liste complète). Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris éruptions cutanées, œdème de Quincke et urticaire, ont été signalées avec l'empagliflozine dans des rapports de post-commercialisation du produit (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). En cas d'une réaction d'hypersensibilité, il faut interrompre le traitement par SYNJARDY, instaurer un traitement standard sans tarder et surveiller les signes et symptômes jusqu'à ce qu'ils aient disparus.

## **Surveillance et tests de laboratoire**

Il est conseillé de procéder périodiquement à des évaluations cardiovasculaires, ophtalmiques, hématologiques, hépatiques et rénales (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Glycémie et taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c)** : La glycémie à jeun et les taux d'HbA1c doivent être mesurés périodiquement afin d'évaluer la réponse au traitement par SYNJARDY, le but visé consistant à ramener les valeurs de ces paramètres à l'intérieur de l'écart normal.

En raison du mode d'action de SYNJARDY, les patients qui prennent ce médicament auront un test de glycosurie positif.

**Hématologie** : La surveillance initiale et périodique des paramètres sanguins (p. ex., concentration en hémoglobine, hématoците et numération des érythrocytes) doit être réalisée régulièrement. Bien que l'anémie mégalo-blastique soit rarement liée au traitement par la metformine, il faut éliminer la possibilité d'une carence en vitamine B<sub>12</sub> lorsqu'une telle affection est soupçonnée.

Des troubles de l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub> ont été signalés chez certains patients, et le traitement prolongé par la metformine a été associé à une réduction de la concentration sérique de vitamine B<sub>12</sub>. Il convient donc de mesurer périodiquement la concentration sérique de vitamine B<sub>12</sub> chez les patients qui reçoivent un traitement prolongé par metformine, particulièrement ceux qui sont atteints d'anémie ou d'une neuropathie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Taux de vitamine B<sub>12</sub>](#)).

La surveillance régulière des taux de TSH est recommandée chez les patients atteints d'hypothyroïdie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Hypothyroïdie](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Chez les patients qui reçoivent un traitement par la lévothyroxine pour l'hypothyroïdie, une surveillance attentive de la glycémie est recommandée, particulièrement lorsque l'hormonothérapie thyroïdienne est instaurée, modifiée ou interrompue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Hypothyroïdie](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Lévothyroxine](#)).

Les personnes qui prennent la phenprocoumone ou un autre anticoagulant antivitamine K en concomitance avec la metformine doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour le Rapport international normalisé (RIN) (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Autres médicaments](#)).

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

**Cholestérol LDL** : Les taux de cholestérol LDL (C-LDL) doivent être mesurés au tout début du traitement par SYNJARDY et à intervalles réguliers par la suite en raison des hausses du taux de C-LDL proportionnelles à la dose qui ont été observées pendant le traitement par l'empagliflozine.

## Neurologique

### *Chlorhydrate de metformine*

Des cas graves d'encéphalopathie induite par la metformine ont été signalés (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Dans certains des cas signalés, l'encéphalopathie n'était pas associée à une acidose lactique, une hypoglycémie ou un dysfonctionnement rénal.

## Considérations périopératoires

Interrompre temporairement le traitement par SYNJARDY 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 SYNJARDY. La surveillance de l'acidocétose diabétique chez ces patients est recommandée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Endocrinien/métabolisme](#), [Considérations relatives à l'interruption temporaire du traitement](#) et [4.1 Considérations posologiques, Interruption temporaire en cas d'une intervention chirurgicale](#)).

## Rénal

SYNJARDY est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte rénale grave [débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>], une néphropathie terminale, chez les patients sous dialyse ou lorsque la fonction rénale est inconnue (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Atteinte rénale](#)). La fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration du traitement par SYNJARDY et régulièrement par la suite. Une surveillance plus fréquente est de mise chez les patients présentant une atteinte rénale (DFGe <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et chez les patients âgés. Chez les patients dont le DFGe est inférieur à <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, une surveillance plus intensive des biomarqueurs glycémiques et rénaux et des signes et symptômes de dysfonctionnement rénal est recommandée, particulièrement si le DFGe est inférieur à <45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Atteinte rénale](#)). Le traitement par SYNJARDY doit être interrompu si le DFGe atteint ≤30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

La surveillance de la fonction rénale est recommandée avant et après l'instauration d'un traitement concomitant qui pourrait altérer la fonction rénale (voir [Surveillance et tests de laboratoire, 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents cationiques, Autres médicaments](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Atteinte rénale](#)).

### *Empagliflozine*

L'empagliflozine augmente la créatininémie et diminue le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) de façon proportionnelle à la dose. L'instauration du traitement par l'empagliflozine peut entraîner des anomalies de la fonction rénale. Les patients qui présentent une hypovolémie sont plus sensibles à ces changements.

### *Chlorhydrate de metformine*

La metformine étant principalement excrétée par le rein, le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente avec le degré d'atteinte rénale. Chez les patients âgés, la dose de SYNJARDY doit être ajustée attentivement afin d'établir la dose minimale nécessaire pour obtenir un effet glycémique adéquat étant donné que le vieillissement est associé à une réduction de la fonction rénale. Chez les patients âgés, la fonction rénale doit être surveillée plus fréquemment et la dose doit être ajustée d'après la fonction rénale. Généralement, la dose de SYNJARDY ne doit pas être augmentée jusqu'à la dose maximale (voir [4.1 Considérations posologiques, Acidose lactique, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées](#)).

Une attention particulière doit être accordée aux situations comportant un risque d'apparition d'une atteinte rénale, par exemple, chez les patients âgés, en cas de déshydratation et à l'instauration d'un traitement par un antihypertenseur, un diurétique ou un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

*Emploi concomitant de médicaments pouvant entraîner une altération de la fonction rénale ou de l'élimination de la metformine*

Il faut faire preuve de prudence lors de l'emploi concomitant de médicaments pouvant avoir un effet sur la fonction rénale, altérer considérablement les paramètres hémodynamiques ou nuire à l'élimination de SYNJARDY, comme les agents cationiques éliminés par les tubules rénaux (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents cationiques](#)).

Une surveillance plus fréquente de la glycémie doit être envisagée lorsque SYNJARDY est utilisé en concomitance avec des médicaments cationiques qui sont excrétés par sécrétion tubulaire rénale, ou avec des médicaments entraînant une hyperglycémie ou une hypoglycémie, notamment à l'instauration du traitement par le ou les médicaments causant une interférence, ainsi qu'à l'interruption du traitement (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents cationiques, Autres médicaments](#)).

*Examens radiologiques comportant l'emploi de produits de contraste iodés par voie intravasculaire*  
Les examens intravasculaires avec substances de contraste iodées (p. ex., urographie intraveineuse, cholangiographie intraveineuse, angiographie et tomodensitométrie) peuvent entraîner une altération aiguë de la fonction rénale et ont été associés à une acidose lactique chez des patients qui recevaient de la metformine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Par conséquent, pour les patients chez qui un tel examen est prévu, le traitement par SYNJARDY doit être interrompu temporairement avant ou au moment d'une telle injection, pendant les 48 heures qui suivent, et ne doit être repris qu'après une nouvelle évaluation révèle que la fonction rénale est acceptable et stable.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

SYNJARDY est contre-indiqué pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)), car son innocuité n'a pas été établie chez les femmes enceintes. En cas de grossesse, il faut mettre fin au traitement par SYNJARDY.

#### *Empagliflozine*

Les données sur l'utilisation de l'empagliflozine chez les femmes enceintes sont limitées. 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](#)).

#### *Chlorhydrate de metformine*

L'innocuité du chlorhydrate de metformine n'a pas été établie chez les femmes enceintes. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée pour évaluer l'utilisation de la metformine chez les femmes enceintes. Administrée à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (soit environ deux fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain d'après la surface corporelle), la metformine n'a pas eu d'effet tératogène chez le rat ni chez le lapin. La détermination des concentrations fœtales de metformine a permis de constater que la barrière placentaire s'oppose partiellement au passage de ce produit (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

SYNJARDY est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### *Empagliflozine*

Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion de l'empagliflozine dans le lait maternel humain. Les données d'études menées chez des animaux ont montré 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 rénale se poursuit pendant les deux premières années de vie chez l'humain, l'utilisation de SYNJARDY durant l'allaitement pourrait poser un risque pour le développement des reins.

### *Chlorhydrate de metformine*

Le chlorhydrate de metformine est excrété dans le lait maternel humain. Les résultats d'études sur l'emploi de la metformine chez la rate en lactation indiquent que ce produit est excrété dans le lait en concentration comparable à la concentration plasmatique de metformine.

## **7.1.3 Enfants**

**Enfants (<18 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [1.1 Enfants](#)).

## **7.1.4 Personnes âgées**

### **Personnes âgées (≥65 ans) :**

#### *Empagliflozine*

D'après les données groupées d'études cliniques menées à double insu et contrôlées évaluant l'innocuité et l'efficacité de l'empagliflozine, 2 721 (32 %) et 491 (6 %) patients traités par l'empagliflozine avaient 65 ans et plus et 75 ans et plus, respectivement.

Comparativement aux patients plus jeunes, les patients âgés recevant l'empagliflozine présentaient un risque plus élevé de manifestations indésirables liées aux infections des voies urinaires, le risque étant encore plus élevé chez les patients de 75 ans et plus. Les patients de 75 ans et plus prenant l'empagliflozine présentaient un risque accru de manifestations indésirables liées à la déplétion volémique. On s'attend à ce que SYNJARDY soit moins efficace à réduire la glycémie chez les patients âgés, car ces derniers sont plus susceptibles de présenter une atteinte rénale. SYNJARDY doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients (voir [1.2 Personnes âgées](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

#### *Chlorhydrate de metformine*

Les études cliniques contrôlées sur le chlorhydrate de metformine ne comprenaient pas assez de patients âgés pour déterminer si la réponse thérapeutique chez ces patients diffère de celle qui est observée chez les patients plus jeunes. Comme la metformine est excrétée en grande partie par le rein et compte tenu du risque de manifestations indésirables graves plus important en présence d'atteinte rénale, l'utilisation de SYNJARDY est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte rénale grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)). Comme la fonction rénale diminue avec l'âge, il faut employer SYNJARDY avec prudence à mesure que les patients vieillissent. La fonction rénale doit être surveillée attentivement et plus fréquemment étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une acidose lactique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#), [Acidose lactique](#) et [Surveillance et tests de laboratoire](#)). Il ne

faut pas entreprendre un traitement par SYNJARDY chez les patients âgés de plus de 80 ans, sauf si la fonction rénale n'est pas significativement réduite (voir [1.2 Personnes âgées](#)). Il faut sélectionner attentivement la dose, laquelle doit être fondée sur la surveillance attentive et régulière de la fonction rénale. La dose de SYNJARDY doit être ajustée attentivement pour établir la dose minimale nécessaire pour obtenir un effet glycémique adéquat et, généralement, la dose ne doit pas être augmentée jusqu'à la dose maximale chez les patients âgés (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

Aucune étude clinique n'a été menée sur les comprimés de SYNJARDY (empagliflozine/chlorhydrate de metformine).

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

#### *Empagliflozine*

Au total, 10 004 patients atteints de diabète de type 2 ont reçu l'empagliflozine dans le cadre d'études cliniques visant à évaluer l'innocuité de l'empagliflozine administrée en monothérapie ou en traitement d'association, conformément à ses indications. Dans les essais cliniques, 2 856 patients ont reçu l'empagliflozine à 10 mg et 3 738, l'empagliflozine à 25 mg pendant au moins 24 semaines; 601 patients ont reçu l'empagliflozine à 10 mg et 881, l'empagliflozine à 25 mg pendant au moins 76 semaines.

Dans ces essais, la fréquence des manifestations indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement était similaire entre les groupes placebo (5,3 %), empagliflozine à 10 mg (4,8 %) et empagliflozine à 25 mg (4,9 %).

Au total, 2 971 patients ont participé à des essais à double insu contrôlés par placebo de 18 à 24 semaines. Parmi eux, 995, 999 et 977 ont reçu le placebo, l'empagliflozine à 10 mg et l'empagliflozine à 25 mg, respectivement.

La manifestation indésirable liée au médicament la plus courante était l'hypoglycémie. La fréquence de celle-ci variait selon le traitement de fond utilisé dans chaque étude (voir [8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#), [Hypoglycémie](#)).

#### *Chlorhydrate de metformine*

**Acidose lactique** : Très rare (<1/10 000 et cas isolés) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#), [Acidose lactique](#) et [5 SURDOSAGE, Chlorhydrate de metformine](#)).

**Manifestations gastro-intestinales** : Très courantes (>1/10). Les symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements, ballonnements, flatulence et anorexie) sont les manifestations indésirables les plus souvent liées à l'emploi du chlorhydrate de metformine et sont près de 30 % plus fréquentes chez les patients qui reçoivent la metformine en monothérapie, surtout au début du traitement, que chez ceux qui prennent un placebo.

Étant donné que la diarrhée et/ou les vomissements importants peuvent causer une déshydratation et une azotémie pré rénale, il faut cesser temporairement de prendre SYNJARDY en présence de tels symptômes.

Chez les patients dont le diabète est maîtrisé par la metformine, la survenue de symptômes gastro-intestinaux non spécifiques ne doit pas être imputée au traitement, à moins que la possibilité d'une affection intercurrente ou d'une acidose lactique n'ait été exclue.

**Manifestations touchant les organes des sens** : Courantes ( $\geq 1/100$ ). Au cours de l'instauration du traitement par le chlorhydrate de metformine, les patients se plaignent souvent d'une altération du goût, comme la perception d'un goût métallique.

**Manifestations dermatologiques :** Très rares (<1/10 000 et cas isolés). Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, l'incidence des éruptions cutanées ou de la dermatite était comparable à celle observée dans le groupe placebo lors de la prise de metformine seule et à celle observée avec une sulfonylurée lors de la prise de metformine et d'une sulfonylurée. Les cas de réactions cutanées (érythème, prurit ou urticaire) sont très rares.

**Manifestations hématologiques :** L'utilisation prolongée de metformine entraîne rarement une diminution de l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub> et une baisse de la concentration sérique de cette vitamine ( $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1\ 000$ ). On recommande toutefois de prendre cette éventualité en considération chez les patients présentant une anémie mégaloblastique.

**Manifestations hépatiques :** Très rares (<1/10 000 et cas isolés). Des cas isolés d'anomalies aux tests de la fonction hépatique ou d'une hépatite s'étant résorbées après l'arrêt du traitement par la metformine ont été recensés.

#### *Empagliflozine et chlorhydrate de metformine*

Au total, 7 052 patients atteints de diabète de type 2 ont reçu l'empagliflozine et la metformine dans le cadre d'études cliniques visant à évaluer leur innocuité. Parmi eux, 4 740 patients ont reçu l'empagliflozine et la metformine, seules ou en appoint, conformément à leurs indications. Dans ces essais, 1 270 patients ont reçu l'empagliflozine à 10 mg avec la metformine et 2 065 patients, l'empagliflozine à 25 mg avec la metformine pendant au moins 24 semaines; 643 patients ont reçu un traitement par empagliflozine à 10 mg avec la metformine et 1 286 patients ont reçu un traitement par empagliflozine à 25 mg avec la metformine pendant au moins 76 semaines.

Au total, 3 456 patients ont participé à des essais à double insu contrôlés par placebo de 18 à 24 semaines. Parmi eux, 1 271 ont reçu l'empagliflozine à 10 mg avec la metformine et 1 259, l'empagliflozine à 25 mg avec la metformine.

La manifestation indésirable la plus courante dans les essais cliniques était l'hypoglycémie. La fréquence de celle-ci variait selon le traitement de fond administré dans chaque étude (voir la description de certains des effets secondaires).

Aucun effet secondaire autre que ceux associés aux composants individuels n'a été signalé pendant les essais cliniques portant sur l'utilisation d'empagliflozine en association avec la metformine.

## **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.*

Le [Tableau 3](#) présente les manifestations indésirables, sans égard à la cause, survenues chez  $\geq 1$  % des patients recevant l'empagliflozine et plus souvent que dans le groupe placebo (à l'exception de l'hypoglycémie) qui ont été recensées d'après les données groupées de cinq essais cliniques de 24 semaines contrôlés par placebo et d'une étude de 18 semaines contrôlée par placebo et portant sur le traitement d'appoint à l'insuline.

**Tableau 3 Manifestations indésirables déclarées chez  $\geq 1$  % des patients traités par l'empagliflozine et à une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo**

Organe ou système Terme privilégié	Empagliflozine	Empagliflozine	Placebo n=995 N (%)
	10 mg n=999 N (%)	25 mg n=977 N (%)	
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
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)
<b>Troubles généraux et réactions au site d'administration</b>			
Fatigue	19 (1,9)	6 (0,6)	11 (1,1)
Soif	15 (1,5)	12 (1,2)	0 (0)
<b>Infections et infestations</b>			
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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	5 (1,1)	3 (0,7)	0 (0)
Mycose vulvovaginale <sup>1</sup>	4 (0,9)	7 (1,7)	0 (0)
Grippe	9 (0,9)	12 (1,2)	11 (1,1)
Vulvite <sup>1</sup>	0 (0)	5 (1,2)	0 (0)
<b>Examens</b>			
Perte de poids	5 (0,5)	14 (1,4)	2 (0,2)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
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)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>			

Organe ou système Terme privilégié	Empagliflozine	Empagliflozine	Placebo n=995 N (%)
	10 mg n=999 N (%)	25 mg n=977 N (%)	
Arthralgie	24 (2,4)	22 (2,3)	22 (2,2)
Spasmes musculaires	9 (0,9)	10 (1,0)	7 (0,7)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>			
Pollakiurie	19 (1,9)	15 (1,5)	5 (0,5)
Polyurie	14 (1,4)	10 (1,0)	1 (0,1)
<b>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</b>			
Balanoposthite <sup>2</sup>	7 (1,3)	1 (0,2)	0 (0)
Prurit vulvovaginal <sup>1</sup>	11 (2,5)	8 (1,9)	3 (0,6)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>			
Toux	14 (1,4)	12 (1,2)	11 (1,1)

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

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

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

#### *Empagliflozine*

**Infections et infestations :** Balanite, balanite à *Candida*, candidurie, candidose génitale, infection génitale, mycose génitale, infection génito-urinaire, infection pénienne, néphrite interstitielle, abcès au scrotum, infection bactérienne des voies urinaires, mycose urogénitale, septicémie, 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, atteinte rénale, insuffisance rénale aiguë, dysurie.

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

**Troubles vasculaires :** Hypotension, hypotension orthostatique.

*Les manifestations indésirables du médicament ont été déterminées d'après une évaluation complète de la vraisemblance biologique, du mode d'action, du lien entre la dose et la fréquence, 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

**Hypoglycémie** : La fréquence de l'hypoglycémie variait selon le traitement de fond utilisé dans chaque étude (voir [Tableau 4](#)). Les épisodes d'hypoglycémie étaient plus fréquents lorsque SYNJARDY était utilisé avec une insuline ou une sulfonylurée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Utilisation en association avec des médicaments connus pour leur effet hypoglycémiant](#)).

**Tableau 4 Incidence de l'hypoglycémie générale<sup>a</sup> et de l'hypoglycémie grave<sup>b</sup> dans les études cliniques contrôlées par placebo**

<b>Traitement de fond avec la metformine (24 semaines)</b>			
	<b>Placebo + metformine (n=206)</b>	<b>EMPAGLIFLOZINE à 10 mg + metformine (n=217)</b>	<b>EMPAGLIFLOZINE à 25 mg + metformine (n=214)</b>
Générale (%)	0,5	1,8	1,4
Grave (%)	0	0	0
<b>Traitement de fond avec la metformine + sulfonylurée (24 semaines)</b>			
	<b>Placebo (n=225)</b>	<b>EMPAGLIFLOZINE à 10 mg + metformine + sulfonylurée (n=224)</b>	<b>EMPAGLIFLOZINE à 25 mg + metformine + sulfonylurée (n=217)</b>
Générale (%)	8,4	16,1	11,5
Grave (%)	0	0	0
<b>Traitement de fond avec la pioglitazone ± metformine (24 semaines)</b>			
	<b>Placebo (n=165)</b>	<b>EMPAGLIFLOZINE à 10 mg + pioglitazone ± metformine (n=165)</b>	<b>EMPAGLIFLOZINE à 25 mg + pioglitazone ± metformine (n=168)</b>
Générale (%)	1,8	1,2	2,4
Grave (%)	0	0	0
<b>En association avec des IQM* d'insuline + metformine (18 semaines)</b>			
	<b>Placebo (n=135)</b>	<b>EMPAGLIFLOZINE à 10 mg (n=128)</b>	<b>EMPAGLIFLOZINE à 25 mg (n=137)</b>
Générale (%)	40	39,1	41,6
Grave (%)	0,7	0	0,7

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

<sup>b</sup> Hypoglycémie grave : assistance requise, peu importe la mesure de la glycémie

\* IQM : injections quotidiennes multiples

### **Posologie biquotidienne**

Des épisodes d'hypoglycémie ont été déclarés par quatre patients de l'étude clinique de phase II portant sur la posologie biquotidienne (empagliflozine en association avec la metformine) : un dans le groupe empagliflozine à 10 mg une fois par jour (0,5 %), un dans le groupe empagliflozine à 5 mg deux fois par jour (0,5 %), un dans le groupe empagliflozine à 25 mg une fois par jour (0,5 %) et un dans le groupe placebo (0,9 %). Aucun épisode d'hypoglycémie n'a été signalé dans le groupe empagliflozine à 12,5 mg deux fois par jour. Aucun épisode d'hypoglycémie grave n'a été signalé dans les groupes empagliflozine ou placebo.

**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 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 empagliflozine à 10 mg, empagliflozine 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 l'empagliflozine à 10 mg et à 25 mg, respectivement; 12,5 % pour le placebo) que chez les hommes (2,2 % et 1,6 % pour l'empagliflozine à 10 mg et à 25 mg, respectivement; 3,1 % pour le placebo). La fréquence de la pyélonéphrite et de la septicémie était inférieure à 0,1 % chez les patients traités par l'empagliflozine et semblable à celle observée dans le groupe placebo.

Par rapport au groupe placebo, les infections urinaires étaient plus fréquentes chez les patients âgés traités par l'empagliflozine que chez les patients plus jeunes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaire](#)).

**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 empagliflozine 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 exposés à ces réactions.

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

Les cas de phimosis étaient plus fréquents chez les patients traités par l'empagliflozine à 10 mg (moins de 0,1 %) et l'empagliflozine à 25 mg (0,1 %) que dans le groupe placebo (0 %) dans les essais regroupés contrôlés par placebo d'une durée de 24 semaines.

**Augmentation des mictions** : Dans une analyse des données groupées des cinq essais cliniques contrôlés par placebo, des manifestations 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 empagliflozine à 10 mg, empagliflozine 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 l'empagliflozine à 10 mg, l'empagliflozine à 25 mg et le placebo, respectivement.

**Déplétion volémique :** Des manifestations indésirables liées 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 déclarées chez 0,5 %, 0,3 % et 0,3 % des patients traités par l'empagliflozine à 10 mg, l'empagliflozine à 25 mg et le placebo, respectivement. Les cas de déplétion volémique étaient plus fréquents chez les patients de  $\geq 75$  ans, des manifestations indésirables ayant été déclarées chez 2,3 %, 4,4 % et 2,1 % des patients des groupes empagliflozine à 10 mg, empagliflozine à 25 mg et placebo, respectivement.

**Innocuité cardiovasculaire :** Selon les résultats d'une méta-analyse prospective des manifestations cardiovasculaires validées de façon indépendante survenues dans sept essais cliniques de phases II et III comptant 8 247 patients atteints de diabète de type 2 (placebo : n=2 816; empagliflozine à 10 mg : n=2 614; empagliflozine à 25 mg : n=2 817), l'empagliflozine n'était pas associée à une augmentation du risque de manifestations cardiovasculaires, d'après un paramètre composé reposant sur le temps écoulé avant la première incidence de décès d'origine cardiovasculaire (y compris accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde mortels), d'infarctus du myocarde non mortel, d'accident vasculaire cérébral non mortel ou d'hospitalisation en raison d'une angine instable.

**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 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; empagliflozine à 25 mg = -1,37 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ont été observées. Ces changements étaient réversibles chez certains patients avec la poursuite du traitement ou après l'interruption du médicament (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Rénal](#) et [Surveillance et tests de laboratoire](#)).

**Acidocétose diabétique :** Des cas, y compris des cas mortels, d'acidocétose diabétique, une affection grave potentiellement mortelle nécessitant une hospitalisation d'urgence, ont été signalés chez des patients traités par l'empagliflozine ou d'autres inhibiteurs du SGLT-2. Des cas mortels d'acidocétose diabétique ont été signalés chez des patients qui prenaient de l'empagliflozine. Dans certains cas, le tableau clinique de la maladie était atypique, les valeurs glycémiques affichant une hausse seulement modérée (inférieure à 14 mmol/L [250 mg/dL]) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Endocrinien/métabolisme](#), [Acidocétose diabétique](#)). SYNJARDY est contre-indiqué chez les patients atteints de diabète de type 1 ou chez les patients présentant des antécédents d'acidocétose diabétique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **Anomalies des résultats d'analyses hématologiques et biochimiques**

#### *Empagliflozine*

*Augmentation de la créatininémie et diminution du DFGe :* D'après les résultats d'une analyse des données groupées de quatre essais cliniques contrôlés par placebo, la variation moyenne par rapport aux valeurs initiales du DFGe (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) à la semaine 24 était de -0,55 pour l'empagliflozine à

10 mg, de -1,41 pour l'empagliflozine à 25 mg et de -0,32 pour le placebo. La variation moyenne par rapport au taux initial de créatinine ( $\mu\text{mol/L}$ ) était de 0,66 pour l'empagliflozine à 10 mg, de 1,28 pour l'empagliflozine à 25 mg et de 0,35 pour le placebo.

*Augmentation de la phosphatémie* : Les hausses de la phosphatémie supérieures aux valeurs normales étaient plus fréquentes chez les patients recevant l'empagliflozine que chez ceux recevant le placebo (empagliflozine à 10 mg : 1,5 %; empagliflozine à 25 mg : 1,9 %; placebo : 0,4 %) dans le cadre de quatre essais groupés contrôlés par placebo.

*Cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL)* : Selon les résultats d'une analyse des données groupées de quatre études cliniques contrôlées par placebo, l'empagliflozine était associée à des élévations du taux de C-LDL. La variation moyenne par rapport aux taux initiaux de C-LDL corrigée en fonction du placebo était de 2,3 mg/dL (3,5 %) pour l'empagliflozine à 10 mg et de 3,3 mg/dL (4,6 %) pour l'empagliflozine à 25 mg.

*Hématocrite* : Dans une analyse des données groupées de quatre études cliniques contrôlées par placebo, des augmentations de l'hématocrite ont été observées dans les groupes recevant l'empagliflozine. La variation moyenne de l'hématocrite par rapport au départ était de 2,3 % dans le groupe recevant l'empagliflozine à 10 mg, de 2,6 % dans le groupe recevant l'empagliflozine à 25 mg et de -0,8 % dans le groupe recevant le placebo. Les hausses de l'hématocrite ou du taux d'hémoglobine à des valeurs supérieures à la normale étaient plus fréquentes chez les patients recevant l'empagliflozine que chez ceux recevant le placebo (empagliflozine à 10 mg : 2,5 %; empagliflozine à 25 mg : 3,2 %; placebo : 0,5 %).

#### *Chlorhydrate de metformine*

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés de 29 semaines sur la metformine, une diminution sous la normale du taux de vitamine B<sub>12</sub> sérique auparavant normal a été observée, sans autres manifestations cliniques, chez environ 7 % des patients. Une telle diminution, probablement imputable à une altération de l'absorption de cette vitamine par l'intermédiaire du facteur intrinsèque, est cependant très rarement associée à une anémie et semble céder rapidement à l'arrêt du traitement par la metformine ou à la prise de suppléments de vitamine B<sub>12</sub>. Seulement 5 cas d'anémie mégalo-blastique ont été signalés chez les patients prenant de la metformine, et la fréquence de neuropathie observée dans les essais cliniques n'a pas augmenté. Les données recueillies après la commercialisation du médicament font toutefois état de cas graves de neuropathie périphérique chez des patients sous metformine présentant une carence en vitamine B<sub>12</sub> (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Taux de vitamine B<sub>12</sub>](#), et [Surveillance et tests de laboratoire](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

### **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

Puisque ces manifestations ont été déclarées de façon volontaire dans une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de manière fiable ni d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

#### *Empagliflozine*

**Hépatique/biliaire/pancréatique** : Pancréatite aiguë.

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

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Acidocétose diabétique.

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** Réactions allergiques cutanées (p. ex., éruption cutanée, œdème de Quincke et urticaires).

#### *Chlorhydrate de metformine*

**Troubles de l'appareil circulatoire et du système lymphatique :** Anémie hémolytique, ayant causé la mort dans certains cas.

**Troubles gastro-intestinaux:** Malaise abdominal, ballonnement abdominal, douleur abdominale, douleur dans le haut de l'abdomen, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, flatulence, rouble gastrique, ulcère gastrique, trouble gastro-intestinal, nausées, vomissements.

**Troubles hépatobiliaires :** Anomalies aux tests de la fonction hépatique et hépatite s'étant résorbée après l'arrêt du traitement par la metformine, hépatite auto-immune, lésion hépatique liée au médicament, hépatite, pancréatite.

**Examens :** Élévation des taux sanguins d'acide lactique. Hypomagnésémie causée par la diarrhée.

Diminution des taux de thyrotropine chez les patients atteints d'une hypothyroïdie traitée ou non traitée.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Acidose lactique, réduction de l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub> accompagnée d'une baisse des taux sériques pendant l'utilisation à long terme de la metformine, perte de poids, perte d'appétit.

**Troubles du système nerveux :** Encéphalopathie. Neuropathie périphérique chez les patients qui présentent une carence en vitamine B<sub>12</sub>.

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** Photosensibilité, érythème, prurit, éruptions cutanées, lésions cutanées et urticaires.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude n'a spécifiquement évalué les interactions pharmacocinétiques médicamenteuses de SYNJARDY, mais de telles études ont été réalisées sur ses composants individuels, soit l'empagliflozine et la metformine.

#### *Empagliflozine*

##### *Évaluation des interactions in vitro*

D'après les données d'études *in vitro*, la biotransformation 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 été élucidée.

L'empagliflozine n'entraîne pas l'inhibition, l'inactivation ni l'induction des isoformes du cytochrome P450 (CYP450); elle ne cause pas non plus l'inhibition de l'UGT1A1. L'empagliflozine ne devrait donc pas avoir d'effets sur les médicaments administrés 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 à des doses thérapeutiques. D'après les données d'études *in vitro*, il est peu probable qu'il y ait des interactions entre l'empagliflozine 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 ni de l'OCT2. Puisque l'empagliflozine n'inhibe aucun de ces transporteurs actifs humains à des concentrations plasmatiques cliniquement importantes, il est peu probable qu'elle ait des effets sur les médicaments administrés en concomitance qui sont des substrats de ces transporteurs actifs.

#### *Chlorhydrate de metformine*

Dans le cadre d'études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires en bonne santé, les caractéristiques pharmacocinétiques du propranolol et de l'ibuprofène n'ont pas été altérées par l'administration concomitante de metformine.

La metformine se liant aux protéines plasmatiques dans une proportion négligeable, elle est moins susceptible d'interagir avec les médicaments qui se lient fortement à ces protéines, comme les salicylates, les sulfamides, le chloramphénicol et le probénécide, comparativement aux sulfonurées, qui se lient fortement à ces protéines.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Les patients doivent être avertis du risque élevé d'effets indésirables liés à la réduction du volume intravasculaire, comme l'hypotension orthostatique, et du risque d'hypoglycémie lorsque SYNJARDY est utilisé en association avec l'insuline ou un sécrétagogue de l'insuline.

#### **Alcool**

Il faut conseiller aux patients qui prennent SYNJARDY d'éviter toute consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique, car la prise d'alcool intensifie les effets de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Le risque d'acidose lactique est plus élevé en cas d'intoxication alcoolique aiguë, particulièrement chez les patients à jeun, souffrant de malnutrition ou présentant une insuffisance hépatique. SYNJARDY est contre-indiqué chez les patients présentant des signes cliniques d'hépatopathie ou des résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une telle affection (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Il est donc recommandé d'éviter la consommation d'alcool ou la prise de produits médicinaux qui en contiennent.

#### 9.4 Interactions médicament-médicament

##### *Empagliflozine*

##### Interactions pharmacocinétiques

##### Effets sur l'empagliflozine d'autres médicaments administrés en concomitance

Dans les études cliniques, les propriétés pharmacocinétiques de l'empagliflozine étaient similaires avec ou sans l'administration 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, de simvastatine (substrat du CYP3A4, de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3), de torasémide et d'hydrochlorothiazide chez des volontaires en santé (voir [Tableau 5](#)). L'exposition générale à l'empagliflozine (ASC) augmentait de 59 %, 35 % et 53 % lorsqu'elle était administrée 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 importantes. Chez les sujets dont la fonction rénale était normale, l'utilisation concomitante de l'empagliflozine et du probénécide a entraîné une réduction de 30 % de l'excrétion urinaire de l'empagliflozine sans toutefois avoir d'effets sur l'excrétion urinaire du glucose en 24 heures. La pertinence de cette observation pour les patients atteints d'insuffisance rénale est inconnue.

**Tableau 5 Effet d'autres médicaments concomitants sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine**

<u>Médicament concomitant</u>	<u>Source de preuve</u>	<u>Dose du médicament concomitant</u>	<u>Dose d'empagliflozine</u>	<u>Rapport des moyennes géométriques (avec et sans médicament concomitant)</u>		<u>Commentaire clinique</u>
				<u>Aucun effet = 1,0</u>		
				<u>ASC</u> <u>(IC à 90 %)</u>	<u>C<sub>max</sub></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	0,97 (0,92 à 1,02)	1,00 (0,89 à 1,14)	Aucun ajustement posologique requis de SYNJARDY
Glimépiride	EC	1 mg, dose unique	50 mg, 1 f.p.j., 6 jours	0,95 (0,92 à 0,99)	0,96 (0,88 à 1,03)	Aucun ajustement posologique requis de SYNJARDY

<u>Médicament concomitant</u>	<u>Source de preuve</u>	<u>Dose du médicament concomitant</u>	<u>Dose d'empagliflozine</u>	<u>Rapport des moyennes géométriques (avec et sans médicament concomitant)</u>		<u>Commentaire clinique</u>
				<u>Aucun effet = 1,0</u>		
				<u>ASC</u> <u>(IC à 90 %)</u>	<u>C<sub>max</sub></u> <u>(IC à 90 %)</u>	
Pioglitazone	EC	45 mg, 1 f.p.j., 7 jours	50 mg, 1 f.p.j., 7 jours	1,00 (0,96 à 1,05)	0,93 (0,85 à 1,03)	Aucun ajustement posologique requis de SYNJARDY
Warfarine	EC	25 mg, dose unique	25 mg, 1 f.p.j., 7 jours	1,01 (0,97 à 1,05)	1,01 (0,90 à 1,13)	Aucun ajustement posologique requis de SYNJARDY
Sitagliptine	EC	100 mg, 1 f.p.j., 5 jours	50 mg, 1 f.p.j., 5 jours	1,10 (1,04 à 1,17)	1,08 (0,97 à 1,19)	Aucun ajustement posologique requis de SYNJARDY
Linagliptine	EC	5 mg, 1 f.p.j., 7 jours	50 mg, 1 f.p.j., 7 jours	1,02 (0,97 à 1,07)	0,88 (0,79 à 0,99)	Aucun ajustement posologique requis de SYNJARDY
Hydrochlorothiazide	EC	25 mg, 1 f.p.j., 5 jours	25 mg, 1 f.p.j., 5 jours	1,07 (0,97 à 1,18)	1,03 (0,89 à 1,19)	Aucun ajustement posologique requis de SYNJARDY
Torasémide	EC	5 mg, 1 f.p.j., 5 jours	25 mg, 1 f.p.j., 5 jours	1,08 (1,00 à 1,16)	1,08 (0,98 à 1,18)	Aucun ajustement posologique requis de SYNJARDY
Vérapamil	EC	120 mg, dose unique	25 mg, dose unique	1,03 (0,99 à 1,07)	0,92 (0,85 à 1,00)	Aucun ajustement posologique requis de SYNJARDY
Ramipril	EC	5 mg, 1 f.p.j., 5 jours	25 mg, 1 f.p.j., 5 jours	0,97 (0,93 à 1,00)	1,04 (0,98 à 1,12)	Aucun ajustement posologique requis de SYNJARDY
Gemfibrozil	EC	600 mg, 2 f.p.j., 5 jours	25 mg, dose unique	1,59 (1,52 à 1,66)	1,15 (1,06 à 1,25)	Aucun ajustement posologique requis de SYNJARDY
Simvastatine	EC	40 mg, dose unique	25 mg, dose unique	1,02 (0,99 à 1,05)	1,09 (0,97 à 1,24)	Aucun ajustement posologique requis de SYNJARDY
Rifampicine	EC	600 mg, dose unique	10 mg, dose unique	1,35 (1,30 à 1,41)	1,75	Aucun ajustement posologique requis

<u>Médicament concomitant</u>	<u>Source de preuve</u>	<u>Dose du médicament concomitant</u>	<u>Dose d'empagliflozine</u>	<u>Rapport des moyennes géométriques (avec et sans médicament concomitant)</u>		<u>Commentaire clinique</u>
				<u>Aucun effet = 1,0</u>		
				<u>ASC</u> <u>(IC à 90 %)</u>	<u>C<sub>max</sub></u> <u>(IC à 90 %)</u>	
					(1,60 à 1,92)	de SYNJARDY
Probénécide	EC	500 mg, 2 f.p.j., 4 jours	10 mg, dose unique	1,53 (1,46 à 1,61)	1,26 (1,14 à 1,39)	Aucun ajustement posologique requis de SYNJARDY

IC = intervalle de confiance; EC = essai clinique

Pour les doses uniques, l'ASC correspond à l'ASC<sub>0-∞</sub>; pour les doses multiples, l'ASC correspond à l'ASC<sub>τ,ss</sub>.

#### Effets de l'empagliflozine sur d'autres médicaments utilisés en concomitance

Dans les études cliniques, l'empagliflozine n'a eu aucun effet cliniquement significatif 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), de l'hydrochlorothiazide, du torasémide et des contraceptifs oraux éthinylestradiol et norgestrel (substrats du CYP3A4) lorsque ces médicaments étaient utilisés en concomitance par des volontaires en santé (voir [Tableau 6](#)).

**Tableau 6 Effet de l'empagliflozine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments concomitants**

	<u>Dose du médicament concomitant</u>	<u>Source de preuve</u>	<u>Dose d'empagliflozine</u>	<u>Rapport des moyennes géométriques (avec et sans médicament concomitant)</u>		<u>Commentaire clinique</u>
				<u>Aucun effet = 1,0</u>		
				<u>ASC</u> <u>(IC à 90 %)</u>	<u>C<sub>max</sub></u> <u>(IC à 90 %)</u>	
Metformine	1 000 mg, 2 f.p.j., 5 jours	EC	50 mg, 1 f.p.j., 5 jours	1,01 (0,96 à 1,06)	1,04 (0,97 à 1,11)	Aucun ajustement posologique requis de la metformine
Glimépiride	1 mg, dose unique	EC	50 mg, 1 f.p.j., 6 jours	0,93 (0,86 à 1,01)	1,04 (0,89 à 1,21)	Aucun ajustement posologique requis du glimépiride
Pioglitazone	45 mg, 1 f.p.j.,	EC	50 mg, 1 f.p.j.,	1,58	1,88	Aucun

	<b>Dose du médicament concomitant</b>	<b>Source de preuve</b>	<b>Dose d'empagliflozine</b>	<b>Rapport des moyennes géométriques (avec et sans médicament concomitant)</b>		<b>Commentaire clinique</b>
				<b>Aucun effet = 1,0</b>		
				<b>ASC (IC à 90 %)</b>	<b>C<sub>max</sub> (IC à 90 %)</b>	
	7 jours		7 jours	(1,48 à 1,69)	(1,66 à 2,12)	ajustement posologique requis de la pioglitazone
	45 mg, 1 f.p.j., 7 jours	EC	10 mg, 1 f.p.j., 9 jours	0,90 (0,78 à 1,04)	0,88 (0,74 à 1,04)	
	45 mg, 1 f.p.j., 7 jours	EC	25 mg, 1 f.p.j., 9 jours	0,89 (0,73 à 1,09)	0,90 (0,67 à 1,22)	
	45 mg, 1 f.p.j., 7 jours	EC	50 mg, 1 f.p.j., 9 jours	0,91 (0,77 à 1,07)	0,90 (0,71 à 1,14)	
Warfarine (R-warfarine)	25 mg, dose unique	EC	25 mg, 1 f.p.j., 7 jours	0,98 (0,95 à 1,02)	0,98 (0,91 à 1,05)	
(S-warfarine)		EC		0,96 (0,93 à 0,98)	0,99 (0,92 à 1,06)	
Sitagliptine	100 mg, 1 f.p.j., 5 jours	EC	50 mg, 1 f.p.j., 5 jours	1,03 (0,99 à 1,07)	1,08 (1,01 à 1,17)	Aucun ajustement posologique requis de la sitagliptine
Linagliptine	5 mg, 1 f.p.j., 7 jours	EC	50 mg, 1 f.p.j., 7 jours	1,03 (0,96 à 1,11)	1,01 (0,87 à 1,19)	Aucun ajustement posologique requis de la linagliptine
Digoxine	0,5 mg, dose unique	EC	25 mg, 1 f.p.j., 8 jours	1,06 (0,97 à 1,16)	1,14 (0,99 à 1,31)	Aucun ajustement posologique requis de la digoxine
Comprimés de Microgynon®	Éthinylestradiol, 30 µg, 1 f.p.j., 7 jours	EC	25 mg, 1 f.p.j., 7 jours	1,03 (0,98 à 1,08)	0,99 (0,93 à 1,05)	Aucun ajustement posologique requis des contraceptifs oraux
	Lévonorgestrel 150 µg, 1 f.p.j., 7 jours	EC		1,02 (0,99 à 1,05)	1,06 (0,99 à 1,13)	
Hydrochlorothiazide	25 mg, 1 f.p.j., 5 jours	EC	25 mg, 1 f.p.j., 5 jours	0,96 (0,89 à 1,04)	1,02 (0,89 à 1,17)	Aucun ajustement posologique requis de

	<b>Dose du médicament concomitant</b>	<b>Source de preuve</b>	<b>Dose d'empagliflozine</b>	<b>Rapport des moyennes géométriques (avec et sans médicament concomitant)</b>		<b>Commentaire clinique</b>	
				<b>Aucun effet = 1,0</b>			
				<b>ASC (IC à 90 %)</b>	<b>C<sub>max</sub> (IC à 90 %)</b>		
						l'hydrochlorothiazide	
Torasémide	5 mg, 1 f.p.j., 5 jours	EC	25 mg, 1 f.p.j., 5 jours	1,01 (0,99 à 1,04)	1,04 (0,94 à 1,16)		Aucun ajustement posologique requis du torasémide
		EC		Méta-bolite M1	1,04 (1,00 à 1,09)	1,03 (0,94 à 1,12)	
		EC		Méta-bolite M3	1,03 (0,96 à 1,11)	1,02 (0,98 à 1,07)	
Ramipril	5 mg, 1 f.p.j., 5 jours	EC	25 mg, 1 f.p.j., 5 jours	1,08 (1,01 à 1,16)	1,04 (0,90 à 1,20)		Aucun ajustement posologique requis du ramipril
		EC		Rami-prilate	0,99 (0,96 à 1,01)	0,98 (0,93 à 1,04)	
Simvastatine	40 mg, dose unique	EC	25 mg, dose unique	1,01 (0,80 à 1,28)	0,97 (0,76 à 1,24)		Aucun ajustement posologique requis de la simvastatine
		EC		Forme acide de la simvastatine	1,05 (0,90 à 1,22)	0,97 (0,85 à 1,11)	

Pour les doses uniques, l'ASC correspond à l'ASC<sub>0-∞</sub>; pour les doses multiples, l'ASC correspond à l'ASC<sub>τ,ss</sub>.  
EC = essai clinique

#### Interactions pharmacodynamiques

**Diurétiques** : L'empagliflozine 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 SYNJARDY est utilisé en concomitance avec des diurétiques, particulièrement les diurétiques de l'anse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#) et [4.1 Considérations posologiques, Diurétiques](#)).

#### Interactions pharmacocinétiques

**Lithium** : L'utilisation concomitante de SYNJARDY 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 SYNJARDY, après tout changement de la dose ou suivant l'interruption du traitement par SYNJARDY. Le patient doit être orienté vers le médecin ayant prescrit le lithium en vue de la surveillance de la concentration sérique de lithium dans le but de maintenir une supervision clinique au besoin durant le traitement.

#### *Chlorhydrate de metformine*

**Glyburide** : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant la prise de doses uniques par des patients atteints de diabète de type 2 non insulino-dépendants, l'emploi concomitant de metformine et de glyburide n'a entraîné aucune modification de la pharmacocinétique ni de la pharmacodynamie de la metformine. On a observé des diminutions très variables de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques du glyburide en fonction du temps (ASC) et de la concentration maximale ( $C_{max}$ ) de cette substance. Étant donné que l'étude comportait la prise de doses uniques, et qu'aucun lien n'a pu être établi entre la concentration sanguine de glyburide et ses effets pharmacodynamiques, on ignore la portée clinique de cette interaction.

**Furosémide** : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant la prise de doses uniques à des volontaires en santé, l'utilisation concomitante de metformine et de furosémide s'est traduite par des altérations des propriétés pharmacocinétiques de ces deux produits.

D'une part, l'emploi du furosémide a entraîné une augmentation de 22 % des  $C_{max}$  plasmatique et sanguine de la metformine et de 15 % de l'ASC relative à la concentration sanguine de ce produit, sans que l'élimination rénale de la metformine ne soit altérée significativement. L'administration de la metformine conjointement avec le furosémide a quant à elle entraîné une diminution de la  $C_{max}$  et de l'ASC du furosémide de 31 % et de 12 %, respectivement, par rapport au furosémide en monothérapie, et une diminution de 32 % de la demi-vie terminale. Cependant, on n'a observé aucune variation significative de l'élimination rénale du furosémide. Il n'existe aucune donnée relative à l'interaction consécutive à l'utilisation concomitante prolongée de metformine et de furosémide.

**Nifédipine** : Au cours d'une étude sur les interactions médicamenteuses réalisée chez des volontaires en santé, la prise conjointe d'une dose unique de metformine et de nifédipine a entraîné une hausse de la  $C_{max}$  plasmatique et de l'ASC de la metformine de 20 % et de 9 %, respectivement, ainsi qu'une augmentation de la quantité de metformine excrétée dans l'urine. Cependant, on n'a constaté aucun effet sur la  $T_{max}$  et la demi-vie d'élimination. La nifédipine semble accroître l'absorption de la metformine. La metformine n'a exercé qu'un effet minimal sur la nifédipine.

**Agents cationiques** : En théorie, les médicaments cationiques (p. ex., amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtérène, triméthoprime et vancomycine) qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale peuvent interagir avec la metformine en faisant concurrence à celle-ci pour l'accès au système de transport tubulaire du rein. Une telle interaction s'est produite entre la metformine et la cimétidine à prise orale chez des volontaires en santé dans le cadre d'études sur les interactions médicamenteuses comportant la prise concomitante de doses uniques et de doses multiples de ces deux agents. Une élévation de 60 % des concentrations maximales plasmatique et sanguine de la metformine, ainsi qu'une augmentation de 40 % des ASC relatives aux concentrations plasmatique et sanguine de metformine ont été observées. Aucune modification de la demi-vie d'élimination n'a été relevée dans le cadre de l'étude qui comportait l'emploi de doses uniques. La metformine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la cimétidine.

Il est donc recommandé de surveiller attentivement l'état du patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)) et d'ajuster avec soin la dose de SYNJARDY ou de

l'autre agent interférant chez les patients qui prennent des médicaments cationiques excrétés par sécrétion tubulaire rénale (voir [4.1 Considérations posologiques, Agents cationiques](#)).

**Lévothyroxine** : La lévothyroxine peut diminuer l'effet hypoglycémique de la metformine. Les taux de sucre dans le sang doivent être surveillés, particulièrement lorsque l'hormonothérapie thyroïdienne est instaurée, modifiée ou interrompue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)) et la dose de SYNJARDY doit être ajustée au besoin (voir [4.1 Considérations posologiques, Lévothyroxine](#)).

**Autres médicaments** : L'utilisation d'autres médicaments tend à causer une hyperglycémie et peut entraîner une perte de l'équilibre glycémique. Ces médicaments comprennent notamment les diurétiques thiazidiques et d'autres types de diurétiques, les corticostéroïdes, les phénothiazines, les médicaments de substitution de l'hormone thyroïdienne comme la lévothyroxine, les œstrogènes, les associations œstroprogestatives, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, la niacine, les agents sympathomimétiques, les inhibiteurs des canaux calciques, l'isoniazide et les agonistes des récepteurs bêta-2.

*Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)* peuvent quant à eux abaisser la glycémie. Il convient de surveiller étroitement l'état du patient qui reçoit l'un de ces agents et SYNJARDY afin de préserver l'équilibre glycémique. Il pourrait être nécessaire de surveiller plus fréquemment la glycémie, plus particulièrement au début de traitement avec le médicament pouvant causer une interférence. Au besoin, ajuster la posologie de SYNJARDY pendant le traitement avec le médicament pouvant causer une interférence respective et au moment de l'interruption du médicament (voir [4.1 Considérations posologiques, Utilisation concomitante avec des médicaments qui affectent le statut glycémique](#)).

Les diurétiques, particulièrement les diurétiques de l'anse, peuvent augmenter le risque d'acidose lactique, car ils peuvent diminuer la fonction rénale (voir [4.1 Considérations posologiques, Diurétiques](#)).

*Anticoagulants* : Une augmentation de 20 % de la vitesse d'élimination de la phenprocoumone, un anticoagulant, a été observée lorsque cet agent était utilisé en concomitance avec la metformine. Par conséquent, il est recommandé d'effectuer une surveillance étroite pour le Rapport international normalisé (RIN) chez les patients qui prennent de la phenprocoumone ou d'autres anticoagulants de la classe des antivitamines K s'ils reçoivent les deux médicaments simultanément (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)). Le cas échéant, l'arrêt du traitement par SYNJARDY peut provoquer un allongement important du temps de Quick et augmenter les risques d'hémorragie.

## 9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

## 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

### *Empagliflozine*

En raison du mode d'action de SYNJARDY, 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.

#### *Chlorhydrate de metformine*

La réalisation d'examen radiologiques comportant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner une altération aiguë de la fonction rénale et a été associée à l'apparition d'une acidose lactique chez des patients recevant de la metformine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

#### *Empagliflozine et chlorhydrate de metformine*

SYNJARDY (empagliflozine et chlorhydrate de metformine) est une association de deux antihyperglycémiant oraux possédant des modes d'action complémentaires pour améliorer l'équilibre glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 : l'empagliflozine, un inhibiteur du cotransporteur du sodium-glucose de type 2 (SGLT-2), et le chlorhydrate de metformine, un médicament appartenant à la classe des biguanides.

#### *Empagliflozine*

Le cotransporteur du 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. L'empagliflozine est un inhibiteur du SGLT-2. En inhibant le SGLT-2, l'empagliflozine réduit la réabsorption du glucose filtré par les reins et abaisse le seuil rénal pour le glucose, ce qui augmente l'excrétion urinaire du glucose.

#### *Chlorhydrate de metformine*

La metformine est un dérivé de la famille des biguanides ayant un effet antihyperglycémiant, mais seulement chez l'humain et chez l'animal diabétique, et uniquement en présence de sécrétion d'insuline. Utilisée aux doses thérapeutiques, la metformine n'entraîne pas d'hypoglycémie chez l'humain ni chez l'animal non diabétique; un tel effet n'apparaît que lorsque la dose prise est près de la dose létale. La metformine n'exerce aucun effet sur les cellules bêta du pancréas. Son mode d'action n'est pas entièrement élucidé, mais on a émis l'hypothèse qu'elle pourrait potentialiser l'effet de l'insuline ou encore augmenter l'effet de l'insuline aux sites récepteurs périphériques. Cette augmentation de la sensibilité à l'insuline semble découler d'un accroissement du nombre de récepteurs insuliniques à la surface de la membrane cellulaire.

### **10.2 Pharmacodynamie**

#### *Empagliflozine*

*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 de SYNJARDY et a été maintenue à la fin 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 SYNJARDY à 25 mg pris une fois

par jour.

*Volume urinaire* : Dans une étude de cinq jours, l'augmentation moyenne, par rapport au départ, 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 (huit 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.

#### *Chlorhydrate de metformine*

Il existe peu de données sur la relation entre pharmacodynamique et pharmacocinétique. L'effet de la metformine sur l'équilibre glycémique ne peut donc pas être prédit à partir des seules données pharmacocinétiques. Les concentrations tissulaires de metformine dans les doubles sites cibles du foie et des muscles semblent fournir plus d'informations, et le compartiment profond de metformine approvisionnant ces tissus est essentiel et lié aux concentrations plasmatiques. L'action hypoglycémisante de la metformine prend du temps pour pleinement s'exprimer. L'activité n'est pas immédiatement perdue lors du retrait du médicament.

### 10.3 Pharmacocinétique

Il a été démontré que la biodisponibilité de la metformine et de l'empagliflozine contenues dans les comprimés SYNJARDY était semblable à celle des composants individuels utilisés en association à dose libre (voir [14.2 Études de biodisponibilité comparatives](#)).

#### *Empagliflozine*

**Tableau 7** Résumé<sup>a</sup> des paramètres pharmacocinétiques de l'empagliflozine chez des patients atteints de diabète de type 2

Dose unique moyenne	C <sub>max,ss</sub> (nmol/L), moyenne (CV, %)	T <sub>max,ss</sub> (h) (CV, %)	ASC <sub>τ,ss</sub> (nmol.h/L) (CV, %)	CL/F <sub>ss</sub> (mL/min) (CV, %)
25 mg, 1 f.p.j.	687 (18,4)	1,5 (49,9)	4 740 (21,2)	203 (21,4)
10 mg, 1 f.p.j.	259 (24,8)	1,72 (42,5)	1 870 (15,9)	202 (15,9)

<sup>a</sup> Paramètres après l'administration par voie orale de multiples doses d'empagliflozine (jour 28)

### Absorption

#### *Empagliflozine*

L'empagliflozine a été absorbée rapidement après sa prise par voie orale par des patients atteints de diabète de type 2, le temps médian pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales (T<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub> de l'empagliflozine à

10 mg par jour étaient de 1 870 nmol•h/L et de 259 nmol/L, respectivement, et celles de l'empagliflozine à 25 mg 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 de type 2 était environ 33 % plus élevée aux doses inférieures à 400 mg que chez les volontaires en santé.

La prise de 12,5 mg d'empagliflozine sous forme de comprimé unique de SYNJARDY à 12,5 mg/1 000 mg après un repas hyperlipidique et hypercalorique a légèrement diminué l'exposition, l'ASC et la  $C_{max}$  affichant des baisses d'environ 9 % et 28 %, respectivement, par rapport à l'état à jeun. Les effets des aliments sur les propriétés pharmacocinétiques de l'empagliflozine n'étant pas considérés comme pertinents sur le plan clinique, l'empagliflozine peut être prise avec ou sans aliments. Puisqu'on recommande de prendre la metformine avec de la nourriture, SYNJARDY devrait également être pris avec de la nourriture.

### *Chlorhydrate de metformine*

La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg de chlorhydrate de metformine pris à jeun est d'environ 50 % à 60 %. Selon les résultats d'études portant sur des doses orales uniques de 500 mg à 1 500 mg et de 850 mg à 2 550 mg de chlorhydrate de metformine, le rapport proportionnel n'existe plus lorsque les doses augmentent, ce qui est dû à une réduction de l'absorption et non à une altération de l'élimination. La consommation d'aliments réduit l'absorption de la metformine. En effet, on a observé une réduction d'environ 26 % des concentrations plasmatiques maximales moyennes ( $C_{max}$ ), une baisse de 12 % de l'ASC des concentrations plasmatiques en fonction du temps et une prolongation de 35 minutes du délai avant l'obtention des concentrations plasmatiques maximales ( $T_{max}$ ) après la prise de 1 000 mg de metformine sous forme de comprimé unique de SYNJARDY à 12,5 mg/1 000 mg avec des aliments par comparaison aux valeurs observées après la prise à jeun de la même dose. La pertinence clinique de ces baisses n'a pas été établie. Pour diminuer les manifestations indésirables gastro-intestinales associées à la metformine, SYNJARDY devrait être pris avec de la nourriture.

## **Distribution**

### *Empagliflozine*

Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre est d'environ 73,8 L, d'après une analyse pharmacocinétique de la population. Suivant la prise par voie orale d'une solution d'empagliflozine marquée au carbone 14 ( $^{14}C$ ) 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 des concentrations plasmatiques d'empagliflozine. L'atteinte rénale ou hépatique n'a eu aucun effet significatif sur la liaison aux protéines.

### *Chlorhydrate de metformine*

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine se divise dans les érythrocytes. Le pic glycémique est plus faible que le pic plasmatique et apparaît à peu près au même moment. Les globules rouges représentent probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume moyen de distribution ( $V_d$ ) se situait entre 63 et 276 L.

## **Métabolisme**

### *Empagliflozine*

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). La quantité de chaque métabolite dans la circulation générale était inférieure à 10 % de toutes les substances issues 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.

#### *Chlorhydrate de metformine*

La metformine n'est pas métabolisée. Ses principaux sites de concentration sont la muqueuse intestinale et les glandes salivaires. La concentration plasmatique à l'équilibre s'étend environ de 1 à 2 µg/mL. Certains médicaments peuvent potentialiser les effets de la metformine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### **Élimination**

#### *Empagliflozine*

La demi-vie d'élimination terminale apparente de l'empagliflozine est d'environ 12,4 heures et sa clairance orale apparente, de 10,6 L/h, d'après une analyse pharmacocinétique de la population. Après la prise par voie orale d'une solution d'empagliflozine marquée au <sup>14</sup>C par des sujets en santé, l'élimination de la radioactivité associée au médicament était d'environ 95,6 % (41,2 % dans les fèces ou 54,4 % dans l'urine). La majorité de la radioactivité récupérée dans les fèces était associée à la molécule mère inchangée. Il en était de même pour la moitié de la radioactivité excrétée dans l'urine.

#### *Chlorhydrate de metformine*

Le médicament est excrété dans l'urine à une clairance rénale élevée d'environ 450 mL/min. La première phase d'élimination de la metformine est courte, la demi-vie du médicament variant entre 1,7 heure et 3 heures. La phase terminale d'élimination, durant laquelle est éliminée de 4 % à 5 % de la dose absorbée, est longue, la demi-vie variant alors entre 9 heures et 17 heures.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

- **Enfants**

**Enfants (<18 ans) :** Aucune étude n'a été menée sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'empagliflozine et la metformine chez les enfants. Par conséquent, SYNJARDY ne doit pas être utilisé dans cette population de patients (voir [1.1 Enfants](#)).

- **Personnes âgées**

SYNJARDY

**Personnes âgées (≥65 ans) :** Aucune étude n'a été menée sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'empagliflozine et de la metformine après l'utilisation de SYNJARDY chez des patients âgés. Étant donné que la fonction rénale peut être réduite chez les patients âgés, la posologie de SYNJARDY doit être ajustée d'après la fonction rénale. Une évaluation régulière de la fonction rénale est nécessaire. Il ne faut pas entreprendre un traitement par SYNJARDY chez les patients âgés de plus de 80 ans, à moins que les valeurs de la clairance de la créatinine ne démontrent que la fonction rénale n'est pas réduite étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une acidose lactique. (voir [1.2 Personnes âgées](#) et [7](#)

[MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Acidose lactique](#)).

### *Empagliflozine*

L'âge n'a eu aucun effet cliniquement important sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine, d'après l'analyse pharmacocinétique de la population. L'ASC<sub>t,ss</sub> 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 de 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<sup>2</sup>).

### *Chlorhydrate de metformine*

Les essais cliniques contrôlés sur la metformine ne comprenaient pas assez de patients âgés pour déterminer si la réponse thérapeutique chez ces patients diffère de celle qui est observée chez les patients plus jeunes.

- **Sexe**

### *Empagliflozine*

Le sexe n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine, d'après l'analyse pharmacocinétique de la population. L'ASC<sub>t,ss</sub> chez les femmes était 12,8 % plus élevée que chez les hommes.

- **Polymorphisme génétique**

### *Empagliflozine*

L'effet de l'UGT1A9 et d'autres polymorphismes génétiques de l'UGT sur les propriétés pharmacocinétiques de l'empagliflozine n'a pas été évalué.

- **Origine ethnique**

### *Empagliflozine*

D'après l'analyse pharmacocinétique de la population, l'ASC de l'empagliflozine était environ 13,5 % plus élevée chez les patients d'origine asiatique ayant un IMC de 25 kg/m<sup>2</sup> que chez les patients non asiatiques ayant un IMC de 25 kg/m<sup>2</sup>. Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.

- **Insuffisance hépatique**

### *SYNJARDY*

SYNJARDY est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave et ceux qui présentent des signes cliniques d'hépatopathie ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant une telle affection (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### *Empagliflozine*

Chez les patients présentant une atteinte 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<sub>max</sub>, quant à elle, était environ 4 %, 23 % et 48 % plus élevée, respectivement, que celle des sujets dont la fonction hépatique était normale. Les données sur l'emploi de SYNJARDY chez les patients

présentant une atteinte hépatique grave sont limitées.

- **Insuffisance rénale**

SYNJARDY est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale en raison de la présence de metformine et du risque d'acidose lactique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

- **Obésité**

*Empagliflozine*

L'IMC n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine, d'après l'analyse pharmacocinétique de la population. L' $ASC_{r,ss}$  affichait une hausse de 7,48 % chez les patients dont l'IMC était de 20 kg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, respectivement, par rapport aux patients ayant un IMC de 25 kg/m<sup>2</sup>.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Les comprimés de SYNJARDY doivent être conservés à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Ne pas jeter de médicaments dans les eaux usées ou les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments dont vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

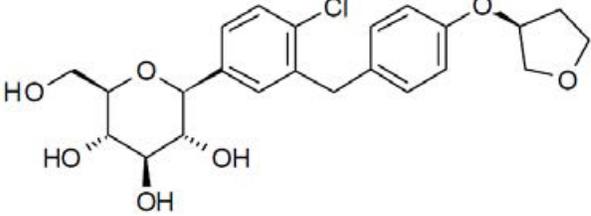
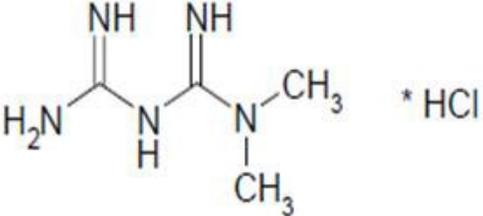
## **12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT**

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

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

**Substance pharmaceutique :** Empagliflozine et chlorhydrate de metformine

Nom propre : <b>empagliflozine</b>	Nom propre : <b>chlorhydrate de metformine</b>
Nom chimique : (1S)-1,5-anhydro-1-(4-chloro-3-{4-[(3S)-tétrahydrofuran-3-yloxy]benzyl}phényl)-D-glucitol	Nom chimique : chlorhydrate de N,N-diméthyl-biguanide
Numéro CAS : 864070-44-0	Numéro CAS : 1115-70-4
Formule moléculaire et masse moléculaire : C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> ClO <sub>7</sub> , 450,91 g/mol	Formule moléculaire et masse moléculaire : C <sub>4</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> .HCl, 165,63 g/mol
Formule de structure : 	Formule de structure : 
L'empagliflozine est une poudre compacte 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), dans l'acétonitrile (2,6 mg/mL) et 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).	Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de metformine est une poudre cristalline de couleur blanche à blanchâtre, entièrement soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'acétone, l'éther et le chloroforme.
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 l'acide chlorhydrique 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

Aucune étude clinique n'a été menée sur les comprimés de SYNJARDY (empagliflozine/chlorhydrate de metformine). Il a été démontré que la biodisponibilité de la metformine et de l'empagliflozine contenues dans les comprimés SYNJARDY était semblable à celle des composants individuels administrés en association à dose libre (voir [14.2 Études de biodisponibilité comparatives](#)).

### Empagliflozine

À la semaine 24, le traitement par l'empagliflozine en association avec la metformine, le glimépiride, la pioglitazone ou l'insuline basale et prandiale (avec la metformine) a entraîné des améliorations cliniquement pertinentes et statistiquement significatives de la variation moyenne par rapport au départ du taux d'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 essais, les réductions du taux d'HbA1c et du poids corporel se sont maintenues jusqu'à la semaine 76. La baisse du taux d'HbA1c a été observée dans les sous-groupes de patients répartis en fonction du sexe, de l'âge, de l'origine ethnique, de la durée du diabète, de l'IMC initial et du taux d'HbA1c initial élevé (>10 %).

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Données démographiques et plan des essais

**Tableau 8 Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques selon l'indication**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) randomisés / traités	Âge moyen (Tranche)	Sexe (%H/F)
<b>En appoint à la metformine</b>					
1245.23	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée 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	Empagliflozine à 25 mg, glimépiride (Amaryl®) de 1 à 4 mg, placebo (période de	Total : 1 549/1 545 (jusqu'à la fermeture		

	insu, contrôlée par substance active, à groupes parallèles	pré-inclusion)  Comprimés, voie orale, 1 fois par jour  Période de pré-inclusion : 2 semaines Traitement : 104 semaines Prolongation : 104 semaines Suivi : 4 semaines	intérimaire de la base de données)  Empagliflozine : 25 mg : 769/765  Glimépiride : de 1 à 4 mg : 780/780	Empagliflozine : 25 mg : 56,2 (10,3)  Glimépiride : 55,7 (10,4)	Empagliflozine : 25 mg : 56/43  Glimépiride : 54/46
<b>En appoint à la metformine et à une sulfonylurée</b>					
1245.23 +	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée 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
<b>En appoint à la pioglitazone</b>					
1245.19	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée 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
<b>En appoint aux injections quotidiennes multiples d'insuline basale et prandiale (avec ou sans metformine)</b>					
1245.49	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par	Empagliflozine à 10 mg, ou à 25 mg Placebo	Total : 566/563  Empagliflozine :	Empagliflozine :	Empagliflozine :

	placebo, à groupes parallèles	Comprimés, voie orale, 1 fois par jour	10 mg : 187/186 25 mg : 190/189	10 mg : 56,7 (8,7) 25 mg : 58,0 (9,4)	10 mg : 52/48 25 mg : 44/56
		Traitement à répartition aléatoire : 52 semaines	Placebo : 189/188	Placebo : 55,3 (10,1)	Placebo : 40/60
		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			

### En appoint à la metformine (étude 1245.23)

L'efficacité et l'innocuité de l'empagliflozine ont été évaluées dans une étude clinique de 24 semaines contrôlée par placebo et menée à double insu chez des patients pour qui la metformine n'était pas suffisante. Comme l'indique le [Tableau 9](#), des réductions statistiquement significatives ( $p < 0,0001$ ) du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun et du poids corporel ont été constatées après 24 semaines de traitement par l'empagliflozine à 10 mg et à 25 mg par rapport au placebo.

**Tableau 9 Résultats d'une étude clinique de 24 semaines (dernière observation reportée – DOR) contrôlée par placebo et portant sur l'EMPAGLIFLOZINE en appoint à la metformine**

Paramètre d'efficacité	Placebo	EMPAGLIFLOZINE à 10 mg	EMPAGLIFLOZINE à 25 mg
N	207	217	213
<b>HbA1c (%)</b>			
Au départ (moyenne)	7,90	7,94	7,86
Variation par rapport au départ <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-0,57* (-0,72 à -0,42)	-0,64* (-0,79 à -0,48)
N	184	199	191
<b>Patients<sup>2</sup> (%) atteignant un taux d'HbA1c &lt;7 %</b>	16,4	40,6	40,8
N	207	216	213
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>			
Au départ (moyenne)	8,66	8,58	8,29
Variation par rapport au départ <sup>1</sup>	0,35	-1,11	-1,24
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 95 %)		-1,47 (-1,74 à -1,20)	-1,59 (-1,86 à -1,32)
N	207	217	213
<b>Poids corporel (kg)</b>			
Au départ (moyenne)	79,73	81,59	82,21

Paramètre d'efficacité	Placebo	EMPAGLIFLOZINE à 10 mg	EMPAGLIFLOZINE à 25 mg
Variation par rapport au départ <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-1,63* (-2,17 à -1,08)	-2,01* (-2,56 à -1,46)

<sup>1</sup> Moyenne ajustée en fonction des valeurs initiales

<sup>2</sup> 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 du traitement. Une réduction significative du taux d'HbA1c a été observée avec l'empagliflozine 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 – Étude contrôlée par une substance active, comparaison avec le glimépiride (étude 1245.28)***

Dans le cadre d'une étude visant à comparer l'innocuité et l'efficacité de l'empagliflozine à 25 mg avec 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 l'empagliflozine a entraîné des réductions statistiquement significatives ( $p < 0,0001$ ) du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun et du poids corporel après 104 semaines (voir [Tableau 10](#)). La variation de la tension artérielle systolique par rapport au départ était de -3,1 mmHg et de 2,5 mmHg pour l'empagliflozine à 25 mg et le glimépiride, respectivement.

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

**Tableau 10 Résultats d'une étude clinique de 104 semaines (DOR) contrôlée par substance active et comparant l'EMPAGLIFLOZINE avec le glimépiride en appoint à la metformine**

Paramètre d'efficacité	EMPAGLIFLOZINE à 25 mg	Glimépiride
N	765	780
<b>HbA1c (%)</b>		
Au départ (moyenne)	7,92	7,92
Variation par rapport au départ <sup>1</sup>	-0,66	-0,55
Différence par rapport au glimépiride <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)	-0,11*(-0,20 à -0,01)	
N	690	715
<b>Patients<sup>2</sup> dont le taux d'HbA1c a diminué à une valeur &lt;7 %</b>	37,5	32,6
N	764	779
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>		
Au départ (moyenne)	8,33	8,32
Variation par rapport au départ <sup>1</sup>	-0,85	-0,17
Différence par rapport au glimépiride <sup>1</sup> (IC à 95 %)	-0,69 (-0,86 à -0,52)	

Paramètre d'efficacité	EMPAGLIFLOZINE à 25 mg	Glimépiride
N	765	780
<b>Poids corporel (kg)</b>		
Au départ (moyenne)	82,52	83,03
Variation par rapport au départ <sup>1</sup>	-3,12	1,34
Différence par rapport au glimépiride <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)	-4,46** (-4,87 à -4,05)	

<sup>1</sup> Moyenne ajustée en fonction des valeurs initiales

<sup>2</sup> 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  $p < 0,0001$  pour la non-infériorité et  $< 0,0153$  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 au départ a été observée avec l'empagliflozine 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 (étude 1245.23+)**

L'efficacité et l'innocuité de l'empagliflozine ont été évaluées dans une étude clinique de 24 semaines contrôlée par placebo et menée 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 11](#), après 24 semaines, le traitement par l'empagliflozine a 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 11 Résultats d'une étude clinique de 24 semaines (DOR) contrôlée par placebo et portant sur l'EMPAGLIFLOZINE en appoint à la metformine et à une sulfonylurée**

Paramètre d'efficacité	Placebo	EMPAGLIFLOZINE à 10 mg	EMPAGLIFLOZINE à 25 mg
N	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Au départ (moyenne)	8,15	8,07	8,10
Variation par rapport au départ <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-0,64* (-0,79 à -0,49)	-0,59* (-0,74 à -0,44)
N	216	209	202
<b>Patients<sup>2</sup> dont le taux d'HbA1c a diminué à une valeur &lt;7 %</b>	11,1	31,1	34,3
N	224	225	215
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>			
Au départ (moyenne)	8,42	8,38	8,68
Variation par rapport au départ <sup>1</sup>	0,31	-1,29	-1,29
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 95 %)		-1,60 (-1,90 à -1,30)	-1,60 (-1,90 à -1,29)
N	225	225	216

Paramètre d'efficacité	Placebo	EMPAGLIFLOZINE à 10 mg	EMPAGLIFLOZINE à 25 mg
<b>Poids corporel (kg)</b>			
Au départ (moyenne)	76,23	77,08	77,50
Variation par rapport au départ <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-1,76* (-2,25 à -1,28)	-1,99* (-2,48 à -1,50)

<sup>1</sup> Moyenne ajustée en fonction des valeurs initiales

<sup>2</sup> 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 du traitement. Une réduction significative du taux d'HbA1c a été observée avec l'empagliflozine 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 aux injections quotidiennes multiples d'insuline basale et prandiale (avec metformine) (étude 1245.49)***

L'efficacité et l'innocuité de l'empagliflozine en appoint à des injections quotidiennes multiples d'insuline basale et prandiale, avec metformine, ont été évaluées après 18 et 52 semaines dans une étude clinique à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, menée à double insu et portant sur l'empagliflozine à 10 mg et à 25 mg. De la semaine 1 à la semaine 18, les patients recevaient une dose stable d'insuline. De la semaine 19 à la semaine 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 la semaine 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 du taux d'HbA1c entre le départ et la semaine 18 (ensemble des analyses). Comme l'indique le [Tableau 12](#), l'empagliflozine à 10 mg et à 25 mg ont entraîné des réductions statistiquement significatives du taux d'HbA1c par rapport au placebo après 18 semaines.

**Tableau 12 Résultats d'une étude clinique de 18 semaines (DOR, ensemble des analyses) contrôlée par placebo et portant sur l'EMPAGLIFLOZINE en association avec l'insuline, avec metformine**

Paramètre d'efficacité	Placebo	EMPAGLIFLOZINE à 10 mg	EMPAGLIFLOZINE à 25 mg
<b>Tous les patients, N</b>	188	186	189
<b>Insuline + metformine, N (%)</b>	135 (71,8)	128 (68,8)	137 (72,5)
<b>HbA1c (%)</b>			
Moyenne au départ <sup>2</sup> (ET)	8,29 (0,06)	8,42 (0,06)	8,29 (0,06)
Variation moyenne par rapport au départ <sup>1</sup> (ET) (après 18 semaines)	-0,58 (0,06)	-0,99 (0,06)	-1,03 (0,06)

Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)	--	-0,41 (-0,61 à -0,21)	-0,45 (-0,65 à -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 du traitement.

ET = erreur-type

<sup>1</sup> Moyenne ajustée en fonction des valeurs initiales du taux d'HbA1c et du DFGe, et de la région géographique

<sup>2</sup> Le modèle utilisait le taux d'HbA1c initial ( $p < 0,0001$ ) comme covariable linéaire et le DFGe 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.

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

L'efficacité et l'innocuité de l'empagliflozine ont été évaluées dans une étude clinique de 24 semaines contrôlée par placebo et menée à double insu chez des patients pour qui l'association de la metformine et de la pioglitazone ou la pioglitazone seule n'étaient pas suffisantes. Comme l'indique le [Tableau 13](#), l'association d'empagliflozine et de pioglitazone (dose moyenne  $\geq 30$  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 après 24 semaines.

**Tableau 13 Résultats d'une étude clinique de 24 semaines (DOR) contrôlée par placebo et portant sur l'EMPAGLIFLOZINE en appoint à la pioglitazone**

Paramètre d'efficacité	Placebo	EMPAGLIFLOZINE à 10 mg	EMPAGLIFLOZINE à 25 mg
N	165	165	168
<b>HbA1c (%)</b>			
Au départ (moyenne)	8,16	8,07	8,06
Variation par rapport au départ <sup>1</sup>	-0,11	-0,59	-0,72
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-0,48* (-0,69 à -0,27)	-0,61* (-0,82 à -0,40)
N	155	151	160
<b>Patients<sup>2</sup> (%) atteignant un taux d'HbA1c &lt; 7 %</b>	9,7	27,9	31,5
N	165	163	168
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>			
Au départ (moyenne)	8,43	8,44	8,43
Variation par rapport au départ <sup>1</sup>	0,37	-0,94	-1,23
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-1,32 (-1,72 à -0,91)	-1,61 (-2,01 à -1,21)
N	165	165	168
<b>Poids corporel (kg)</b>			
Au départ (moyenne)	78,1	77,97	78,93
Variation par rapport au départ <sup>1</sup>	0,34	-1,62	-1,47

Paramètre d'efficacité	Placebo	EMPAGLIFLOZINE à 10 mg	EMPAGLIFLOZINE à 25 mg
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-1,95* (-2,64 à -1,27)	-1,81* (-2,49 à -1,13)

<sup>1</sup> Moyenne ajustée en fonction des valeurs initiales

<sup>2</sup> 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 du traitement. Une réduction significative du taux d'HbA1c a été observée avec l'empagliflozine 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.

### ***Empagliflozine deux fois par jour par comparaison à l'empagliflozine une fois par jour en appoint à la metformine (1276.10)***

L'efficacité et l'innocuité de l'empagliflozine administrée deux fois par jour ou une fois par jour (doses quotidiennes de 10 mg et de 25 mg) comme traitement d'appoint ont été évaluées dans le cadre d'une étude de 16 semaines à double insu et contrôlée par placebo menée auprès de patients dont la glycémie n'était pas bien maîtrisée par la metformine seule.

Le nombre total de patients répartis aléatoirement dans chaque groupe était comme suit : 219 dans le groupe empagliflozine à 12,5 mg 2 f.p.j., 218 dans le groupe empagliflozine à 25 mg 1 f.p.j., 219 dans le groupe empagliflozine à 5 mg 2 f.p.j., 220 dans le groupe empagliflozine à 10 mg 1 f.p.j. et 107 dans le groupe placebo.

Dans tous les groupes de traitement, l'empagliflozine a entraîné une diminution significative de l'HbA1c par rapport au placebo après 16 semaines : -0,61 % (E.-T. : 0,09; IC à 95 % : -0,79 à -0,44) dans le groupe empagliflozine à 12,5 mg 2 f.p.j., -0,50 % (0,09; -0,68 à -0,32) dans le groupe empagliflozine à 25 mg 1 f.p.j., -0,44 % (0,09; -0,62 à -0,27) dans le groupe empagliflozine à 5 mg 2 f.p.j. et -0,42 % (0,09; -0,60 à -0,25) dans le groupe empagliflozine à 10 mg 1 f.p.j. ( $p < 0,0001$  pour chaque comparaison).

## **14.2 Études de biodisponibilité comparatives**

Il a été démontré que la biodisponibilité de la metformine et de l'empagliflozine contenues dans les comprimés de SYNJARDY était semblable à celle des composants individuels utilisés en association à dose libre.

Les résultats d'études sur la bioéquivalence menées chez des sujets en bonne santé ont démontré que les comprimés SYNJARDY (empagliflozine/chlorhydrate de metformine) à 5 mg/500 mg, à 5 mg/850 mg, à 5 mg/1 000 mg, à 12,5 mg/500 mg, à 12,5 mg/850 mg et à 12,5 mg/1 000 mg étaient bioéquivalents aux composantes individuelles utilisées aux mêmes doses sous forme de comprimés séparés.

La prise de 12,5 mg d'empagliflozine et de 1 000 mg de metformine avec de la nourriture a entraîné une baisse respective de 9 % et de 28 % de l'ASC et de la  $C_{max}$  de l'empagliflozine par rapport à la même dose prise à jeun. Pour la metformine, l'ASC accusait une baisse de 12 % et la  $C_{max}$ , une baisse de 26 % par rapport à la prise à jeun. L'effet observé de la nourriture sur l'empagliflozine et la metformine n'est pas jugé comme pertinent sur le plan clinique.

Toutefois, SYNJARDY devrait être pris avec de la nourriture, car il est recommandé de prendre la metformine avec les repas.

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

<b>Empagliflozine (1 x12,5 mg) À partir des données mesurées non corrigées quant à la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Test* (ADF, avec nourriture)</b>	<b>Référence† (Comprimés uniques, à jeun)</b>	<b>Rapport de moyenne géométriques (%)</b>	<b>Intervalle de confiance à 90 %<sup>1</sup></b>
ASC <sub>T</sub> <sup>2</sup> (unités)	2 610 2 640 (15,1)	2 760 2 800 (18,6)	94,39	89,22 à 99,87
ASC <sub>I</sub> (unités)	2 680 2 710 (15,0)	2 820 2 860 (18,5)	94,94	89,85 à 100,33
C <sub>MAX</sub> (unités)	253 259 (20,3)	400 405 (15,8)	64,30	55,97 à 73,87
T <sub>MAX</sub> <sup>3</sup> h)	3,00 (1,00 à 8,00)	1,75 (1,00 à 2,50)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	16,7 (43,0)	16,0 (61,3)		

\* Produit testé : Traitement C (avec nourriture) : ADF d'empagliflozine à 12,5 mg et de chlorhydrate de metformine à 1 000 mg en comprimés oraux [B101002752]

† Produit de référence, y compris le fabricant et le pays d'origine (achat) : Traitement B (à jeun) : empagliflozine à 2,5 mg et à 10 mg en comprimés oraux individuels [2,5 mg : B091004302; 10 mg : 909475A] et chlorhydrate de metformine en comprimés oraux à 1 000 mg [X1750]

<sup>2</sup> Pour les médicaments dont la demi-vie est supérieure à 24 heures, l'ASC<sub>T</sub> doit être remplacée par l'ASC<sub>0-72</sub>

<sup>3</sup> Médiane (écart)

<sup>4</sup> Moyenne arithmétique (CV, %)

CV= coefficient de variation

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

<b>Metformine</b> <b>(1 x 1 000 mg)</b> <b>À partir des données mesurées</b> <b>non corrigées quant à la puissance</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (% de CV)</b>				
Paramètre	Test* (ADF, avec nourriture)	Référence† (Comprimés uniques, à jeun)	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 % <sup>#</sup>
ASC <sub>T</sub> ‡ (ng·h/L)	9 330 9 550 (19,7)	9 470 9 720 (22,3)	96,96	87,23 à 107,78
ASC <sub>i</sub> (ng·h/L)	10 100 10 200 (15,6)	9 910 10 100 (21,2)	100,67	91,70 à 110,51
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1 120 1 180 (25,5)	1 480 1 530 (23,4)	75,13	63,68 à 88,64
T <sub>max</sub> § (h)	3,00 (1,50 à 8,00)	2,50 (1,50 à 4,00)		
T <sub>1/2</sub> ° (h)	30,5 (89,0)	17,8 (76,9)		

\* Produit testé : Traitement C (avec nourriture) : ADF d'empagliflozine à 12,5 mg et de chlorhydrate de metformine à 1 000 mg en comprimés oraux [B101002752]

† Produit de référence, y compris le fabricant et le pays d'origine (achat) : Traitement B (à jeun) : empagliflozine à 2,5 mg et à 10 mg en comprimés oraux individuels [2,5 mg : B091004302; 10 mg : 909475A] et chlorhydrate de metformine en comprimés oraux à 1 000 mg [X1750]

‡ Pour les médicaments dont la demi-vie est supérieure à 24 heures, l'ASC<sub>T</sub> doit être remplacée par l'ASC<sub>0-72</sub>

§ Médiane (écart)

° Moyenne arithmétique (CV, %)

CV= coefficient de variation

*Études comparatives sur la biodisponibilité de la metformine*

La biodisponibilité de la metformine a été évaluée dans une étude comparative à répartition aléatoire à deux permutations menée chez des hommes et des femmes adultes en bonne santé. Les sujets recevaient des doses uniques de metformine à 500 mg sous forme de comprimés d'association à dose fixe (ADF) de SYNJARDY (1 x 12,5 mg d'empagliflozine/500 mg de metformine) ou de comprimés individuels de Glucophage® (1 x 500 mg de chlorhydrate de metformine; sanofi-aventis Canada Inc.) en association avec une dose unique d'empagliflozine à 12,5 mg (1 x 2,5 mg + 1 x 10 mg) avec de la nourriture.

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

<b>Metformine</b> <b>(1 x 500 mg)</b> <b>À partir des données mesurées</b> <b>Moyenne géométrique corrigée</b> <b>Moyenne arithmétique (% de CV)</b>				
Paramètre	Test* (ADF)	Référence <sup>†</sup> (Comprimés uniques)	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	6 256 6 380 (19,9)	6 347 6 490 (19,9)	98,6	94,7 à 102,6
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	6 410 6 540 (20,2)	6 522 6 660 (20,2)	98,3	94,5 à 102,2
C <sub>max</sub> (ng/mL)	746,3 762 (20,5)	754,3 773 (22,0)	98,9	95,9 à 102,1
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	4,00 (1,00 à 8,00)	4,00 (1,00 à 6,00)		
T <sub>½</sub> <sup>©</sup> (h)	20,0 (80,4)	24,1 (80,2)		

\* ADF d'empagliflozine à 12,5 mg et de metformine à 500 mg en comprimés (Boehringer Ingelheim, Allemagne)

<sup>†</sup> Comprimés d'empagliflozine à 2,5 mg et à 10 mg (Boehringer Ingelheim, Allemagne) administrés avec des comprimés à 500 mg de Glucophage® (chlorhydrate de metformine; sanofi-aventis Canada Inc., Canada)

<sup>§</sup> Médiane (écart)

<sup>©</sup> Moyenne arithmétique (CV, %)

CV= coefficient de variation

*Études comparatives sur la biodisponibilité de l'empagliflozine*

La biodisponibilité de l'empagliflozine a été évaluée dans trois études comparatives à répartition aléatoire avec quatre permutations menées chez des hommes et des femmes adultes en bonne santé. Les sujets recevaient des doses uniques de 5 mg ou de 12,5 mg d'empagliflozine sous forme de comprimés d'ADF de SYNJARDY ou de comprimés individuels d'empagliflozine et de metformine pris en concomitance avec de la nourriture.

La biodisponibilité de l'empagliflozine contenue dans les comprimés d'ADF de SYNJARDY (1 x 5 mg d'empagliflozine/500 mg de metformine ou 1 x 12,5 mg d'empagliflozine/500 mg de metformine) a été comparée à celle de l'empagliflozine utilisée sous forme d'association à dose libre (1 x 5 mg ou 1 x 2,5 mg + 1 x 10 mg) en concomitance avec la metformine (1 x 500 mg).

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

<b>Empagliflozine (1 x 5 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)</b>				
Paramètre	Test* (ADF)	Référence† (Comprimés uniques)	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 % <sup>#</sup>
ASC <sub>T</sub> (nmol·h/L)	1 080 1 090 (15,9)	1 040 1 060 (18,3)	102,77	99,15 à 106,52
ASC <sub>I</sub> (nmol·h/L)	1 110 1 120 (15,9)	1 070 1 090 (18,3)	102,79	99,08 à 106,63
C <sub>max</sub> (nmol/L)	109 112 (23,4)	106 108 (23,3)	102,96	97,92 à 108,26
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	2,50 (1,00 à 6,00)	2,75 (1,00 à 5,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	10,2 (23,8)	9,76 (28,6)		

\* ADF d'empagliflozine à 5 mg et de metformine à 500 mg en comprimés (Boehringer Ingelheim, Allemagne)

† Comprimés d'empagliflozine à 5 mg (Boehringer Ingelheim, Allemagne) administrés avec des comprimés à 500 mg de Glucophage® (chlorhydrate de metformine; Merck Pharma GmbH, Allemagne)

§ Médiane (écart)

€ Moyenne arithmétique (CV, %)

CV= coefficient de variation

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

<b>Empagliflozine</b> <b>(1 x 12,5 mg)</b> <b>À partir des données mesurées</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (% de CV)</b>				
Paramètre	Test* (ADF)	Référence† (Comprimés uniques)	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 % <sup>#</sup>
ASC <sub>T</sub> (nmol·h/L)	2 740 2780 (16,1)	2 830 2 870 (17,5)	98,00	93,53 à 102,69
ASC <sub>I</sub> (nmol·h/L)	2 780 2 820 (16,0)	2 870 2 910 (17,5)	97,92	93,53 à 102,52
C <sub>max</sub> (nmol/L)	294 302 (24,4)	282 292 (26,7)	104,61	99,88 à 109,56
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	2,50 (1,00 à 8,00)	2,52 (0,667 à 5,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	12,3 (30,4)	11,7 (34,1)		

\* ADF d'empagliflozine à 12,5 mg et de metformine à 500 mg en comprimés (Boehringer Ingelheim, Allemagne)

† Comprimés d'empagliflozine à 2,5 mg et 10 mg (Boehringer Ingelheim, Allemagne) administrés avec des comprimés à 500 mg de Glucophage® (chlorhydrate de metformine; Merck Pharma GmbH, Allemagne)

§ Médiane (écart)

€ Moyenne arithmétique (CV, %)

CV= coefficient de variation

La biodisponibilité de l'empagliflozine contenue dans les comprimés d'ADF de SYNJARDY (1 x 5 mg d'empagliflozine/850 mg de metformine ou 1 x 12,5 mg d'empagliflozine/850 mg de metformine) a été comparée à celle de l'empagliflozine utilisée sous forme d'association à dose libre (1 x 5 mg ou 1 x 2,5 mg + 1 x 10 mg) en concomitance avec la metformine (1 x 850 mg).

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

<b>Empagliflozine (1 x 5 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Test* (ADF)</b>	<b>Référence† (Comprimés uniques)</b>	<b>Rapport (%) des moyennes géométriques</b>	<b>Intervalle de confiance à 90 %<sup>#</sup></b>
ASC <sub>T</sub> (nmol·h/L)	963 995 (25,0)	946 971 (23,2)	100,31	97,41 à 103,30
ASC <sub>i</sub> (nmol·h/L)	986 1020 (24,8)	968 994 (22,9)	100,30	97,40 à 103,29
C <sub>max</sub> (nmol/L)	103 106 (21,9)	101 104 (25,5)	100,97	95,94 à 106,27
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	2,50 (0,667 à 6,03)	2,50 (0,667 à 6,00)		
T <sub>½</sub> <sup>©</sup> (h)	8,6 (17,1)	8,3 (21,2)		

\* ADF d'empagliflozine à 5 mg et de metformine à 850 mg en comprimés (Boehringer Ingelheim, Allemagne)

† Comprimés d'empagliflozine à 5 mg (Boehringer Ingelheim, Allemagne) pris avec des comprimés à 850 mg de Glucophage® (chlorhydrate de metformine; Merck Pharma GmbH, Allemagne)

§ Médiane (écart)

© Moyenne arithmétique (CV, %)

CV= coefficient de variation

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

<b>Empagliflozine (1 x 12,5 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)</b>				
Paramètre	Test* (ADF)	Référence† (Comprimés uniques)	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 % <sup>#</sup>
ASC <sub>T</sub> (nmol·h/L)	2 520 2 590 (24,6)	2 490 2 590 (30,1)	101,20	96,89 à 105,71
ASC <sub>I</sub> (nmol·h/L)	2 560 2 640 (24,9)	2 530 2 630 (30,6)	101,31	96,89 à 105,93
C <sub>max</sub> (nmol/L)	266 272 (20,5)	258 263 (21,3)	102,70	98,75 à 106,81
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	3,00 (0,983 à 8,03)	3,00 (0,667 à 6,05)		
T <sub>1/2</sub> <sup>©</sup> (h)	9,7 (28,7)	9,4 (29,7)		

\* ADF d'empagliflozine à 12,5 mg et de metformine à 850 mg en comprimés (Boehringer Ingelheim, Allemagne)

† Comprimés d'empagliflozine à 2,5 mg et 10 mg (Boehringer Ingelheim, Allemagne) pris avec des comprimés à 850 mg de Glucophage® (chlorhydrate de metformine; Merck Pharma GmbH, Allemagne)

§ Médiane (écart)

© Moyenne arithmétique (CV, %)

CV= coefficient de variation

La biodisponibilité de l'empagliflozine contenue dans les comprimés d'ADF de SYNJARDY (1 x 5 mg d'empagliflozine/1 000 mg de metformine ou 1 x 12,5 mg d'empagliflozine/1 000 mg de metformine) a été comparée à celle de l'empagliflozine utilisée sous forme d'association à dose libre (1 x 5 mg ou 1 x 2,5 mg + 1 x 10 mg) en concomitance avec la metformine (1 x 1 000 mg).

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

<b>Empagliflozine (1 x 5 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)</b>				
Paramètre	Test* (ADF)	Référence <sup>†</sup> (Comprimés uniques)	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> <sup>‡</sup> (nmol·h/L)	962 974 (16,6)	903 917 (19,0)	105,98	102,73 à 109,33
ASC <sub>i</sub> (nmol·h/L)	988 1 000 (16,5)	927 941 (18,8)	106,00	102,73 à 109,39
C <sub>max</sub> (nmol/L)	108 110 (17,9)	103 104 (14,4)	104,54	99,15 à 110,22
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	2,50 (0,667 à 5,00)	2,50 (0,667 à 5,00)		
T <sub>½</sub> <sup>©</sup> (h)	10,8 (37,1)	10,2 (30,6)		

\* ADF d'empagliflozine à 5 mg et de metformine à 1 000 mg en comprimés (Boehringer Ingelheim, Allemagne)

<sup>†</sup> Comprimés d'empagliflozine à 5 mg (Boehringer Ingelheim, Allemagne) pris avec des comprimés à 1 000 mg de Glucophage<sup>®</sup> (chlorhydrate de metformine; Merck Pharma GmbH, Allemagne)

<sup>‡</sup> Pour les médicaments dont la demi-vie est supérieure à 24 heures, l'ASC<sub>T</sub> doit être remplacée par l'ASC<sub>0-72</sub>.

<sup>§</sup> Médiane (écart)

<sup>©</sup> Moyenne arithmétique (CV, %)

CV= coefficient de variation

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

<b>Empagliflozine</b> <b>(1 x 12,5 mg)</b> <b>À partir des données mesurées</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (% de CV)</b>				
Paramètre	Test* (ADF)	Référence† (Comprimés uniques)	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> ‡ (ng·h/mL)	2 530 2 580 (19,1)	2 510 2 560 (21,0)	98,82	94,78 à 103,04
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	2 580 2 630 (19,3)	2 570 2 620 (21,4)	98,88	94,88 à 103,06
C <sub>max</sub> (ng/mL)	276 284 (26,4)	258 268 (29,6)	106,52	95,86 à 118,35
T <sub>max</sub> § (h)	2,00 (0,667 à 6,00)	2,75 (0,667 à 8,00)		
T <sub>1/2</sub> © (h)	10,6 (31,5)	11,5 (31,6)		

\* ADF d'empagliflozine à 12,5 mg et de metformine à 1 000 mg en comprimés (Boehringer Ingelheim, Allemagne)

† Comprimés d'empagliflozine à 2,5 mg et 10 mg (Boehringer Ingelheim, Allemagne) pris avec des comprimés à 1 000 mg de Glucophage® (chlorhydrate de metformine; Merck Pharma GmbH, Allemagne)

‡ Pour les médicaments dont la demi-vie est supérieure à 24 heures, l'ASC<sub>T</sub> doit être remplacée par l'ASC<sub>0-72</sub>.

§ Médiane (écart)

© Moyenne arithmétique (CV, %)

CV= coefficient de variation

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

#### Toxicité de doses uniques

##### *Empagliflozine*

L'empagliflozine a été associée à 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 de doses répétées

##### *Empagliflozine et chlorhydrate de metformine*

La toxicité de doses répétées d'empagliflozine prise en concomitance avec la metformine a été évaluée

dans le cadre d'une étude pivot de 90 jours menée chez des rats recevant l'empagliflozine et la metformine à raison de 200/0 mg/kg/jour, de 0/400 mg/kg/jour, de 50/100 mg/kg/jour, de 100/200 mg/kg/jour et de 200/400 mg/kg/jour. Bien que le traitement associant l'empagliflozine et la metformine n'ait pas entraîné de nouvelles toxicités, on a noté l'exacerbation de plusieurs paramètres (dont l'hypochlorémie, laquelle indique une perturbation dans l'équilibre acido-basique) avec l'association de l'empagliflozine et de la metformine à raison de 100/200 mg/kg/jour et de 200/400 mg/kg/jour par comparaison à l'empagliflozine et la metformine administrées seules. La dose sans effet nocif observé d'empagliflozine et de metformine a été établie à 50/100 mg/kg/jour (approximativement quatre fois la dose maximale quotidienne de 25 mg d'empagliflozine et deux fois la dose maximale quotidienne de 2 000 mg de metformine, d'après l'ASC) selon l'hypochlorémie observée aux doses d'empagliflozine et de metformine de 100/200 mg/kg/jour et de 200/400 mg/kg/jour.

### *Empagliflozine*

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 la dose maximale recommandée de 25 mg chez l'humain (ASC). 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 des taux d'enzymes hépatiques (p. ex., ASAT et ALAT) et une vacuolisation hépatocellulaire ont été observées chez la souris, le rat et le chien. Ces effets hépatiques 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. Ces altérations 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 deux ans chez la souris, la mortalité associée à des lésions urinaires augmentait de façon proportionnelle à la dose chez les mâles recevant des doses  $\geq 100$  mg/kg/jour d'empagliflozine par voie orale ( $\geq 4$  fois la dose clinique de 25 mg d'après les comparaisons de l'ASC).

### *Chlorhydrate de metformine*

La toxicité de doses répétées de metformine a été évaluée dans le cadre d'une étude de deux semaines menée chez des rats recevant la metformine à raison de 100 mg/kg/jour, de 200 mg/kg/jour et de 1 000 mg/kg/jour, ainsi qu'une étude de 90 jours menée chez des rats recevant l'empagliflozine et la metformine à raison de 200/0 mg/kg/jour, de 0/400 mg/kg/jour, de 50/100 mg/kg/jour, de 100/200 mg/kg/jour et de 200/400 mg/kg/jour. La metformine a été bien tolérée jusqu'à une dose de 400 mg/kg/jour, ce qui correspond environ à cinq fois la dose maximale quotidienne de 2 000 mg de metformine (d'après l'ASC) et n'a entraîné aucune toxicité notable. À la dose de 1 000 mg/kg/jour, on a observé une hypertrophie du myocarde, une vacuolation de la médullosurrénale, une hyperplasie de l'hypophyse, une déplétion des grains de zymogène dans le pancréas et une réduction de la taille du champ cortical dans le thymus.

## **Cancérogénicité :**

### *Empagliflozine*

Le potentiel cancérigène 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 des tumeurs chez les rates jusqu'à la dose maximale de 700 mg/kg/jour (environ 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 fréquentes 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 des 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 sont survenues 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.

### *Chlorhydrate de metformine*

Des études ont été menées sur la cancérogénicité à long terme chez le rat (administration pendant 104 semaines) et la souris (administration pendant 91 semaines) à des doses allant jusqu'à 900 mg/kg/jour et 1 500 mg/kg/jour, respectivement. Ces doses sont environ quatre fois plus élevées que la dose maximale quotidienne de 2 000 mg de metformine d'après les comparaisons de la surface corporelle. La metformine n'a eu aucun effet cancérigène chez la souris mâle ou femelle ni de potentiel tumorigène chez le rat. Les polypes bénins du stroma utérin étaient plus fréquents chez les rates ayant reçu 900 mg/kg/jour.

## **Génotoxicité :**

### *Empagliflozine*

L'empagliflozine n'a pas eu d'effet mutagène lors du test d'Ames, du test du lymphome de souris L5178/TK<sup>+</sup> ni du test du micronoyau *in vivo* chez le rat.

### *Chlorhydrate de metformine*

La metformine n'a pas eu d'effet mutagène lors du test d'Ames, du test du lymphome de souris, du test d'aberrations chromosomiques (lymphocytes humains) et du test du micronoyau *in vivo* chez la souris.

## **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

### *Empagliflozine et chlorhydrate de metformine*

L'effet sur le développement embryonnaire et fœtal de l'association d'empagliflozine et de metformine a été évalué à des doses de 30/60 mg/kg, de 100/200 mg/kg, de 300/600 mg/kg, de 300/0 mg/kg et de 0/600 mg/kg administrées à des rates de Wistar Han entre le 7<sup>e</sup> et le 16<sup>e</sup> jour de gestation. Des déformations squelettiques du fœtus ont été observées à la dose de 300/600 mg/kg (aplatissement et épaississement des côtes, fissure des vertèbres cervicales et ramifications, fusion ou malformation des sternèbres), lesquelles étaient considérées comme reliées à la metformine. Ces observations reposaient sur les résultats d'une étude sur le développement embryonnaire et fœtal menée chez des rates de Wistar Han ayant reçu 200 mg/kg, 500 mg/kg et 1 000 mg/kg de metformine entre le 7<sup>e</sup> et le 16<sup>e</sup> jour de gestation. Des malformations externes et squelettiques du fœtus ont été notées aux doses de 500 et de 1 000 mg/jour (exposition générale correspondant à 11 et 23 fois la dose quotidienne maximale de 2 000 mg recommandée chez l'humain, respectivement) : anophtalmie unilatérale (1 000 mg/kg), polydactylie (1 000 mg/kg), aplatissement et épaississement des côtes (500 et 1 000 mg/kg) et côtes en z (1 000 mg/kg). La dose sans effet nocif observé de metformine a été établie à 200 mg/kg/jour (exposition générale correspondant à environ quatre fois la dose maximale quotidienne de 2 000 mg, d'après l'ASC. La dose sans effet nocif observé d'empagliflozine et de metformine a été établie à 100/200 mg/kg/jour, ce qui correspond environ à 14 fois la dose maximale quotidienne de 25 mg d'empagliflozine et quatre fois la dose maximale quotidienne de 2 000 mg de metformine (d'après l'ASC).

### *Empagliflozine*

Dans une étude sur la fertilité et le développement fœtal 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.

Utilisée 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 gravides 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 gravide ont également augmenté le taux de mortalité intra-utérine 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 petits étaient exposés indirectement *in utero* et tout au long de l'allaitement. Il n'y avait aucun signe de toxicité chez les rates gravides jusqu'à la dose de 100 mg/kg/jour. La prise de poids des petits de génération F1 était toutefois réduite, principalement pendant l'allaitement, à des doses  $\geq 30$  mg/kg/jour ( $\geq 4$  fois la dose clinique de 25 mg d'après les comparaisons de l'ASC). Les petits mâles de génération F1 avaient 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) 22 jours après la parturition, mais pas après 62 jours. Ces effets sur le comportement neurologique étaient possiblement attribuables aux retards de croissance constatés chez les petits mâles de génération F1. La 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.

### *Chlorhydrate de metformine*

Utilisée à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (environ deux fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain d'après les comparaisons de la surface corporelle), la metformine n'a eu aucun effet tératogène chez les rats Sprague Dawley et les lapins. L'utilisation de la metformine à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (environ à deux fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain d'après les comparaisons de la surface corporelle) n'a entraîné aucun effet sur la fertilité des rats ou des rates Sprague Dawley.

### **Toxicologie particulière :**

#### **Toxicité juvénile :**

##### *Empagliflozine*

Dans le cadre d'une étude sur la toxicité menée auprès d'une population juvénile, on a administré directement de l'empagliflozine par voie orale à de jeunes rats du jour 21 après la naissance au jour 90 à raison de 1, 10, 30 et 100 mg/kg/jour. Des augmentations du poids des reins ont été observées chez les males aux doses  $\geq 10$  mg/kg/jour ( $\geq 0,7$  fois la dose clinique de 25 mg d'après les comparaisons d'ASC) et chez les femelles aux doses  $\geq 30$  mg/kg/jour ( $\geq 4$  fois la dose clinique de 25 mg d'après les comparaisons d'ASC). Une dilatation tubulaire rénale et pelvienne minime à légère a été observée à la dose de 100 mg/kg/jour, soit environ 4 fois la dose clinique de 25 mg d'après les comparaisons d'ASC. Ces observations étaient absentes après une période de rétablissement sans médicament de 13 semaines.

## 17 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE

1. [GLUCOPHAGE®] [Comprimés, 500 mg, 850 mg], numéro de contrôle de la présentation [211582], Monographie de produit, [Sanofi-Aventis Canada Inc.]. [(2 MARS 2018)]
2. Comprimés JARDIANCE, numéro de contrôle de la présentation [256491], monographie de produit [Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée], [6 avril 2022]
3. Comprimés PRZ-Metformine, numéro de contrôle de la présentation [263913], monographie de produit [Pharmaris Canada Inc.]. [23 janvier 2023]

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

PrSynjardy®

#### Comprimés d'empagliflozine et de chlorhydrate de metformine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **SYNJARDY** 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 **SYNJARDY**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- SYNJARDY peut causer un effet secondaire grave, mais rare, qu'on appelle **acidose lactique**, c'est-à-dire l'accumulation d'acide lactique dans le sang. Le risque d'acidose lactique est plus élevé suivant la consommation excessive d'alcool. Cet effet secondaire est plus courant si vous êtes également à jeun, si votre alimentation est inadéquate, si vos reins ne fonctionnent pas normalement ou si vous avez une maladie du foie. L'acidose lactique est une urgence médicale qui peut causer un coma, voire la mort, et doit être traitée à l'hôpital. Vous devriez donc éviter de consommer de l'alcool pendant votre traitement par SYNJARDY.
- L'**acidocétose diabétique** est une affection grave et menaçant la vie qui nécessite une hospitalisation d'urgence. Des cas d'acidocétose diabétique ont été signalés chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 dont le taux de sucre dans le sang était normal ou élevé et qui prenaient SYNJARDY ou d'autres inhibiteurs du cotransporteur du sodium-glucose de type 2 (SGLT-2). Certains cas d'acidocétose diabétique ont été mortels.
- **Obtenez sans tarder des soins médicaux et cessez immédiatement de prendre SYNJARDY** si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants (et ce même si votre taux de sucre dans le sang est normal) : difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleur à l'estomac, perte de l'appétit, confusion, sensation de grande soif, sensation de fatigue ou de somnolence inhabituelle, odeur sucrée de l'haleine, goût sucré ou métallique dans la bouche ou odeur différente de l'urine ou de la transpiration.
- N'utilisez pas SYNJARDY si vous avez un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique.

SYNJARDY ne doit pas être utilisé pour traiter l'acidocétose diabétique ou si vous avez des antécédents d'acidocétose diabétique.

#### Pourquoi utilise-t-on SYNJARDY?

SYNJARDY, de concert avec un régime alimentaire et l'exercice, est utilisé pour améliorer la maîtrise de la glycémie (taux de sucre dans le sang) chez les adultes atteints de diabète de type 2.

SYNJARDY peut être utilisé :

Chez les patients dont le diabète n'est pas maîtrisé avec la metformine administrée seule ou en association avec la metformine et :

- une sulfonylurée;
- de la pioglitazone;
- de l'insuline.

Chez les patients qui reçoivent actuellement un traitement d'association de :

- metformine et d'empagliflozine (JARDIANCE) sous forme de comprimés distincts; ou
- metformine et d'empagliflozine (JARDIANCE) avec :
  - une sulfonylurée;
  - de la pioglitazone;
  - de l'insuline.

### **Comment SYNJARDY agit-il?**

SYNJARDY contient deux médicaments.

Empagliflozine : élimine l'excès de sucre dans le sang de l'organisme par l'entremise de l'urine.

Metformine : aide à diminuer la quantité de sucre que produit votre foie et que vos intestins absorbent.

### **Quels sont les ingrédients dans SYNJARDY?**

Ingrédients médicinaux : empagliflozine et chlorhydrate de metformine.

Ingrédients non médicinaux :

12,5 mg/500 mg, 12,5 mg/850 mg et 12,5 mg/1 000 mg : amidon de maïs, dioxyde de titane, macrogol 400, oxyde de fer jaune, silice (colloïdale anhydre), stéarate de magnésium, talc.

5 mg/500 mg, 5 mg/850 mg et 5 mg/1 000 mg : amidon de maïs, copovidone, dioxyde de titane, hypromellose, macrogol 400, oxyde de fer noir et oxyde de fer rouge, silice (colloïdale anhydre), stéarate de magnésium, talc.

### **SYNJARDY se présente sous la forme pharmaceutique suivante :**

Comprimés à 5 mg/500 mg, 5 mg/850 mg et 5 mg/1 000 mg; 12,5 mg/500 mg, 12,5 mg/850 mg et 12,5 mg/1 000 mg.

### **N'utilisez pas SYNJARDY dans les cas suivants :**

- vous êtes atteint de diabète de type 1 (votre organisme ne produit pas d'insuline);
- vous présentez une complication du diabète sous forme d'une concentration élevée de cétones dans votre sang ou votre urine, connue sous le nom d'**acidocétose diabétique** (avec coma ou non) ou si vous avez des antécédents d'acidocétose diabétique (avec coma ou non);
- vous présentez une accumulation d'acide dans votre corps, connue sous le nom d'acidose métabolique;
- vous avez des antécédents d'acidose lactique (taux d'acide trop élevé dans votre sang);
- vous prenez un mélange d'insulines (régulière ou analogue);
- vous êtes sous dialyse;
- vous avez une maladie des reins grave;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous êtes stressé, avez des infections graves ou subissez un traumatisme;

- vous présentez une déshydratation grave (votre organisme a perdu une grande quantité d'eau);
- vous êtes atteint d'hypertension (votre tension artérielle est élevée);
- vous allez subir une chirurgie ou êtes en période de convalescence après une chirurgie;
- vous allez subir ou avez subi des tests radiologiques réalisés à l'aide de produits ou d'agents de contraste iodés administrés par injection. Il faut cesser de prendre SYNJARDY au moment du test ou immédiatement avant celui-ci. Le traitement par SYNJARDY peut être repris 48 heures après le test et si votre médecin estime que vos reins fonctionnent;
- vous présentez une défaillance soudaine de la circulation sanguine, connue sous le nom de collapsus cardiovasculaire;
- votre cœur et vos poumons ne fonctionnent pas normalement ce qu'on appelle une insuffisance cardiorespiratoire, état qui peut entraîner un faible taux d'oxygène dans le sang (hypoxémie);
- vous consommez très souvent de l'alcool ou vous consommez beaucoup d'alcool sur une courte période (consommation excessive);
- vous allaitez;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- vous êtes allergique à l'un ou l'autre des ingrédients contenus dans SYNJARDY.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser SYNJARDY, 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 une carence en vitamine B<sub>12</sub> ou de l'anémie;
- si vous êtes atteint d'hypothyroïdie (faibles taux d'hormones thyroïdiennes);
- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes de reins graves;
- si vous avez ou avez déjà eu une maladie du foie;
- si vous avez des problèmes de cœur, y compris une insuffisance cardiaque congestive, particulièrement si vous avez besoin d'un traitement médicamenteux;
- si vous avez une tension artérielle basse;
- si vous êtes âgé de plus de 65 ans;
- si vous présentez un risque plus élevé d'**acidocétose diabétique** (concentration plus élevée de cétones dans votre sang ou votre urine, qui est observée lors de tests), y compris si :
  - vous êtes déshydraté ou présentez des vomissements, une diarrhée ou une sudation excessifs;
  - vous suivez un régime à teneur très faible en glucides;
  - vous êtes à jeun depuis déjà un certain temps;
  - vous mangez moins ou vous avez apporté un changement à votre alimentation;
  - vous devez subir une intervention qui nécessite de longues périodes de jeûne;
  - vous consommez très souvent de l'alcool ou consommez beaucoup d'alcool sur une courte période (consommation excessive);
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes avec votre pancréas, y compris une pancréatite ou une chirurgie au pancréas;
- votre dose d'insuline a soudainement été réduite;
- vous êtes atteint d'une maladie aiguë;
- vous devez subir une chirurgie ou vous avez subi une chirurgie;
- vous êtes hospitalisé en raison d'une chirurgie majeure, d'une infection grave ou d'affections médicales graves;

- vous avez des antécédents d'acidocétose diabétique.

### **Autres mises en garde**

#### **Votre médecin peut interrompre temporairement votre traitement par SYNJARDY :**

- pendant au moins 3 jours avant, et pendant quelque temps après, certains types de chirurgie ou d'intervention associés à une longue période de jeûne;
- lorsque vous êtes hospitalisé en raison d'une infection grave ou d'une affection médicale.
- Si le traitement par SYNJARDY est interrompu, votre professionnel de la santé :
  - continuera à surveiller votre état afin de détecter tout signe et symptôme d'acidocétose diabétique;
  - vous dira à quel moment vous pourrez reprendre votre traitement par SYNJARDY.

#### **Vous présentez un risque plus élevé d'acidose lactique si :**

- vous avez des problèmes de reins graves, une maladie du foie ou des problèmes de cœur;
- vous présentez une acidose métabolique (p. ex., acidocétose diabétique);
- vous consommez très souvent de l'alcool ou vous consommez beaucoup d'alcool sur une courte période (consommation excessive);
- vous êtes déshydraté ou présentez des vomissements, une diarrhée ou une sudation excessifs;
- vous allez subir des tests radiologiques réalisés à l'aide de produits ou d'agents de contraste iodés administrés par injection;
- vous allez subir une chirurgie (avant la chirurgie et pendant la période de convalescence après la chirurgie);
- vous avez une crise cardiaque, une infection grave ou un accident vasculaire cérébral (AVC);
- vous êtes âgé de 80 ans ou plus et que votre fonction rénale n'a PAS été évaluée.

**Augmentation des gras :** SYNJARDY peut causer des changements dans le taux de cholestérol ou de gras dans le sang.

**Problèmes de reins :** SYNJARDY peut causer des anomalies au niveau de la fonction rénale. Ces anomalies peuvent survenir peu de temps après avoir commencé à prendre SYNJARDY. Votre médecin vous demandera de passer des tests de sang pour surveiller le fonctionnement de vos reins pendant votre traitement par SYNJARDY.

**Infections à levures :** SYNJARDY augmente le risque d'infection à levures au niveau du pénis ou dans le vagin. Ce risque est plus élevé chez les personnes ayant déjà eu des infections à levures.

**Gangrène de Fournier :** SYNJARDY peut causer la fasciite nécrosante du périnée (région entre l'anus et les organes génitaux et autour de ceux-ci). Cette affection est également appelée gangrène de Fournier et nécessite un traitement d'urgence. Il s'agit d'une infection rare, mais grave et possiblement mortelle qui peut affecter les hommes et les femmes qui sont atteints de diabète et qui prennent des inhibiteurs du SGLT-2. Si vous présentez des symptômes tels que sensibilité au toucher, rougeur ou enflure au niveau des organes génitaux ou de la région allant des organes génitaux au rectum, et ce, particulièrement si vous faites de la fièvre ou si vous présentez un malaise généralisé, communiquez sans tarder avec votre médecin. Il pourrait s'agir de signes de gangrène de Fournier.

**Mesure du taux de sucre dans le sang :** La prise de SYNJARDY entraînera un test d'urine positif pour le glucose (sucre). Il s'agit d'un effet prévu de SYNJARDY. Vous devriez utiliser une méthode différente pour surveiller votre diabète.

**Conduite et opération de machinerie** : SYNJARDY peut causer des étourdissements ou une sensation de tête légère. Vous ne devez pas conduire ni opérer de machinerie avant de connaître votre réaction à ce médicament. Il ne faut pas conduire ni opérer de machinerie si vous avez un épisode d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang).

**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 SYNJARDY :**

- les diurétiques, tels que le furosémide. Ces médicaments sont utilisés pour éliminer l'excès d'eau de l'organisme en présence de certains troubles tels qu'un œdème (rétention de liquide) et une hypertension (tension artérielle élevée). La prise de diurétiques, particulièrement de diurétiques de l'anse, peut augmenter le risque d'acidose lactique puisque ces médicaments peuvent réduire la fonction rénale;
- la nifédipine (bloqueur des canaux calciques) utilisée pour traiter l'angine, une tension artérielle élevée et le phénomène de Raynaud;
- les médicaments utilisés pour abaisser le taux de sucre dans le sang, tels que le glyburide, le gliclazide ou le glimépiride (sulfonylurées) ou l'insuline. La prise de SYNJARDY avec l'un ou l'autre de ces médicaments peut augmenter le risque d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang);
- les médicaments utilisés pour abaisser une tension artérielle élevée, tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). Les IECA peuvent abaisser le taux de sucre dans le sang et leur utilisation en association avec SYNJARDY doit être surveillée de près;
- le lithium car SYNJARDY peut réduire la quantité de lithium dans votre sang;
- les antibiotiques utilisés pour traiter la tuberculose, tels que la rifampine ou l'isoniazide;
- les anticoagulants ou médicaments servant à éclaircir le sang (phenprocoumone ou autres anticoagulants de type anti-vitamine K);
- les médicaments cationiques, comme l'amiloride, la digoxine, la morphine, le procaïnamide, la quinidine, la quinine, la ranitidine, le triamtérène, le triméthoprime et la vancomycine;
- les médicaments qui peuvent augmenter le taux de sucre dans le sang et causer une perte de la maîtrise du taux de sucre dans le sang. Ces médicaments comprennent :
  - les corticostéroïdes, les médicaments anti-inflammatoires tels que la prednisone. Ces médicaments sont utilisés pour traiter l'inflammation en présence de maladies telles que l'asthme et l'arthrite;
  - l'isoniazide (médicament utilisé pour traiter les infections actives de tuberculose);
  - les tranquillisants, tels que les phénothiazines (qu'on appelle également des agents antipsychotiques);
  - les diurétiques thiazidiques et autres diurétiques (médicaments utilisés pour éliminer l'eau de l'organisme);
  - les médicaments de substitution de l'hormone thyroïdienne, comme la lévothyroxine, utilisés pour traiter les problèmes de glande thyroïde;
  - les œstrogènes avec et sans progestogène (hormones féminines);
  - les pilules anticonceptionnelles;

- les sympathomimétiques;
- les bloqueurs des canaux calciques, tels que la nifédipine, utilisés pour traiter l'angine, l'amlodipine, la fêlodipine, le vérapamil, le diltiazem;
- les médicaments utilisés pour contrôler les crises convulsives, tels que la phénytoïne (médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie);
- la niacine, également appelée vitamine B3, ou acide nicotinique (médicament utilisé pour prévenir et traiter une carence en niacine);
- les bronchodilatateurs utilisés pour traiter l'asthme tels que le salbutamol ou le formotérol (appelés des bêta<sub>2</sub>-agonistes).

### **Comment utiliser SYNJARDY?**

- Votre médecin vous dira quelle dose de SYNJARDY vous devez prendre en fonction de votre affection et des doses de metformine et/ou des doses séparées d'empagliflozine et de metformine que vous prenez présentement. Prenez uniquement la dose prescrite par votre médecin. Si vous n'êtes pas certain de la dose à prendre, communiquez avec votre médecin.
- L'alimentation et l'exercice peuvent aider votre organisme à mieux utiliser le sucre dans le sang. Il est donc important de suivre les recommandations de votre médecin relatives à l'alimentation et à l'exercice pendant que vous prenez SYNJARDY.
- La prise de SYNJARDY avec les repas peut réduire le risque de malaises gastriques.

Ne cessez pas de prendre SYNJARDY sans d'abord consulter votre médecin. Il se peut que votre taux de sucre dans le sang augmente lorsque vous cessez de prendre SYNJARDY.

### **Dose habituelle**

Un comprimé deux fois par jour avec de la nourriture. Avalez le comprimé en entier avec de l'eau.

### **Surdose**

En général, un surdosage peut accentuer certains symptômes tels que la douleur à l'estomac, les nausées, les vomissements, la diarrhée, la somnolence, la faiblesse, les étourdissements, les malaises et les maux de tête.

L'acidose lactique, une affection grave pouvant mettre votre vie en danger, peut également survenir.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de SYNJARDY, 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, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, ne prenez pas le comprimé oublié. Prenez la prochaine dose au moment prévu. Ne prenez pas deux doses en même temps.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SYNJARDY?**

Lorsque vous prenez SYNJARDY, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- constipation;
- déshydratation;
- sécheresse de la bouche;
- douleur dans les articulations;
- spasmes musculaires;
- sensibilité de la peau à la lumière du soleil;
- soif inhabituelle.

SYNJARDY peut entraîner des résultats anormaux aux tests de sang et d'urine. Votre médecin décidera des tests à effectuer et en interprétera les résultats. Il pourrait vouloir vérifier le taux de cétones, le taux de gras et la quantité de globules rouges dans votre sang, ainsi que le fonctionnement de vos yeux, de votre cœur, de votre foie et de vos reins.

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	
<b>TRÈS COURANT</b>			
<b>Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) :</b> tremblements; transpiration; sensation de grande anxiété ou confusion; battements de cœur rapides; sensation de grande faim; mal de tête.		✓	
Nausées	✓		
Vomissements	✓		
Diarrhée	✓		
Maux d'estomac	✓		
Perte d'appétit	✓		
<b>COURANT</b>			
<b>Infection des voies urinaires :</b> sensation de brûlure en urinant; urine d'apparence trouble; douleur au niveau du bassin; ou douleur au milieu du dos si les reins sont infectés.		✓	
<b>Déplétion volémique (perte de liquides essentiels à l'organisme, déshydratation, particulièrement chez les patients âgés de plus de 75 ans) :</b> bouche sèche ou pâteuse; mal de tête; étourdissements; besoin moins fréquent d'uriner que d'habitude.		✓	

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	
<b>Infections génitales à levures (signalées plus couramment chez les femmes) :</b> démangeaisons; sensation de brûlure; douleur; irritation; douleur pendant les relations sexuelles et/ou en urinant; écoulement vaginal.		✓	
<b>Besoin plus fréquent d'uriner :</b> élimination d'une plus grande quantité d'urine que d'habitude ou besoin d'uriner plus souvent.	✓		
Démangeaisons	✓		
Altération du goût	✓		
<b>Réactions allergiques cutanées :</b> éruption cutanée, rougeur de la peau, urticaire, enflure des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue pouvant causer une difficulté à respirer ou à avaler.			✓
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Faible tension artérielle :</b> étourdissements; évanouissement; sensation de tête légère. Peut survenir en se levant après avoir été assis ou couché.		✓	
<b>Dysurie :</b> difficulté à uriner ou douleur en urinant.		✓	
<b>Problèmes rénaux :</b> tout changement au niveau du volume, de la fréquence ou de la couleur de l'urine (pâle ou foncée).		✓	
<b>Infection rénale aiguë :</b> douleur en urinant, besoin urgent ou fréquent d'uriner, douleur au bas du dos, fièvre ou frissons, urine trouble ou à odeur désagréable, sang dans l'urine.			✓
<b>Infection grave qui se propage des voies urinaires à l'ensemble de l'organisme (septicémie) :</b> fièvre ou température corporelle basse,			✓

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	
frissons, respiration rapide, battements de cœur rapides, douleur en urinant, difficulté à uriner, besoin fréquent d'uriner.			
<b>RARE</b>			
<b>Acidocétose diabétique :</b> concentration élevée de cétones 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, sensation de fatigue ou de somnolence inhabituelle, odeur sucrée de l'haleine, goût sucré ou métallique dans la bouche ou odeur différente de l'urine ou de la transpiration.			✓
<b>Carence en vitamine B<sub>12</sub> (diminution du taux de vitamine B<sub>12</sub> dans le sang) :</b> fatigue; essoufflement; sensation de picotement ou engourdissement au niveau des doigts ou des orteils; difficulté à marcher normalement; irritabilité; confusion; mollets douloureux.		✓	
<b>Hépatite :</b> jaunissement de la peau ou des yeux; urine foncée; douleur abdominale; nausées; vomissements; perte de l'appétit.		✓	
<b>Pancréatite (inflammation du pancréas) :</b> douleur abdominale intense prolongée, parfois accompagnée de vomissements; la douleur peut irradier dans le dos.			✓
<b>Anémie hémolytique (destruction des globules rouges plus rapide que la moelle osseuse peut les</b>			

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	
<b>remplacer)</b> : les symptômes peuvent comprendre la fatigue, un teint pâle, des battements de cœur rapides, un essoufflement, une urine foncée, des frissons et des maux de dos.			✓
<b>Encéphalopathie (affection du cerveau qui altère gravement la pensée)</b> : les symptômes neurologiques possibles comprennent une faiblesse musculaire localisée, une altération du jugement ou des difficultés de concentration, des spasmes involontaires, des tremblements, de la difficulté à parler ou à avaler et des convulsions.			✓
<b>Neuropathie périphérique (résultant de lésions aux nerfs périphériques)</b> : les signes et symptômes peuvent comprendre un engourdissement progressif, des picotements ou des fourmillements aux pieds ou aux mains et qui peuvent s'étendre aux jambes et aux bras, des douleurs vives, lancinantes ou pulsatiles, une sensation de froid ou de brûlure douloureuse, une sensibilité extrême au toucher, un manque de coordination et des chutes, une faiblesse musculaire ou une paralysie lorsque des nerfs moteurs sont atteints.			✓
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Acidose lactique</b> : sensation de grande faiblesse ou fatigue, douleur musculaire inhabituelle, difficulté à respirer ou respiration rapide, fatigue ou somnolence inhabituelle ou sommeil plus long			

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	
que d'habitude, problèmes d'estomac ou d'intestins soudains accompagnés de nausées et de vomissements ou de diarrhée, sensation de froid, particulièrement au niveau des bras et des jambes, sensation d'étourdissement ou de tête légère, battements de cœur lents ou irréguliers, changement soudain d'une affection médicale, apparition ou aggravation de problèmes de cœur, en particulier une insuffisance cardiaque.			✓
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Gangrène de Fournier (infection grave affectant le tissu mou) :</b> fièvre, sensation de faiblesse, de fatigue ou d'inconfort; sensibilité au toucher, rougeur ou enflure au niveau ou autour des organes génitaux ou de l'anus.			✓

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 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**

Conservez à la température de la pièce (15 à 30 °C).

Ne prenez pas ce médicament après la date d'expiration indiquée sur la plaquette alvéolée et sur la boîte.

Ne jetez aucun médicament dans les eaux d'égout ou avec les ordures ménagères. Consultez votre pharmacien sur la façon d'éliminer adéquatement les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

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

### **Pour en savoir plus sur SYNJARDY :**

- 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 (<https://www.boehringer-ingelheim.ca>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-263-5103, poste 84633.

Les renseignements 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-10-2024