

Table of Contents

Pristine PM - French.....	1
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	
.....	4
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	41
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIEN.....	
.....	70

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DU PATIENT

PrAuro-Dapagliflozin

Comprimés de dapagliflozine
Comprimés, 5 mg et 10 mg, voie orale

Inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2)

Code ATC : A10BK01

Auro Pharma Inc.
3700 Steeles Avenue West, Suite # 402
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8,
Canada.

Date d'autorisation initiale :
16 mai 2023
Date de révision :
11 avril 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 295728

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS	07/2024
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION , Dose recommandée et ajustement posologique	02/2025
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION , Dose recommandée et ajustement posologique	07/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	07/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme	02/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires	02/2025

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	6
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations et cas particuliers.....	14
7.1.1 Femmes enceintes.....	14
7.1.2 Femmes qui allaitent	14
7.1.3 Enfants	15
7.1.4 Personnes âgées	15

8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	15
8.1	Aperçu des effets indésirables	15
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	16
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques	26
8.4	Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	26
8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	29
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	30
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses Évaluation des interactions <i>in vitro</i>	30
9.3	Interactions médicament-comportement.....	30
9.4	Interactions médicament-médicament Interactions pharmacocinétiques	30
9.5	Interactions médicament-aliments	35
9.6	Interactions médicament-plantes médicinales	35
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	35
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	35
10.1	Mode d'action	35
10.2	Pharmacodynamie.....	36
10.3	Pharmacocinétique.....	37
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	40
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	40
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		41
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	41
14	ESSAIS CLINIQUES	42
14.1	Plan des essais et démographie des études.....	42
14.2	Résultats d'étude.....	45
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	66
15	MICROBIOLOGIE	66
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	67
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	69
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS		70

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Diabète de type 2

En monothérapie : Auro-Dapagliflozin (dapagliflozine) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice en vue d'améliorer l'équilibre glycémique chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 à qui la metformine ne convient pas en raison de contre-indications ou d'une intolérance.

En association : Auro-Dapagliflozin est indiqué chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 en vue d'améliorer l'équilibre glycémique en association avec :

- la metformine;
- une sulfonilurée;
- la metformine et une sulfonilurée;
- la sitagliptine (seule ou avec la metformine); ou
- l'insuline (seule ou avec la metformine)

lorsque la metformine seule ou le traitement actuel susmentionné, un régime alimentaire et l'exercice ne permettent pas d'équilibrer la glycémie de manière satisfaisante.

Traitement d'association d'appoint pour les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires ou une maladie cardiovasculaire établie : Auro-Dapagliflozin est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire, à l'exercice et au traitement de référence en vue de réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les adultes atteints de diabète de type 2 et présentant des facteurs de risque CV ou une maladie CV établie.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la dapagliflozine n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans; par conséquent, Santé Canada n'a été autorisée aucune indication chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Diabète de type 2

Personnes âgées (> 65 ans) : Auro-Dapagliflozin devrait être utilisé avec prudence dans cette population, étant donné qu'une proportion plus élevée de patients âgés de 65 ans ou plus traités

par la dapagliflozine ont présenté des effets indésirables liés à une déplétion volémique et à une atteinte ou à une insuffisance rénale comparativement aux patients qui ont reçu un placebo. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Auro-Dapagliflozin est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout autre ingrédient, médicinal ou non, de la préparation, ainsi qu'aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Auro-Dapagliflozin est contre-indiqué chez les patients qui présentent un taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) inférieur à 30 mL/min/1,73 m², une néphropathie terminale ou patients dialysés. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Acidocétose diabétique chez les patients atteints de diabète

- Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation en urgence, ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par la dapagliflozine et par d'autres inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), au cours des essais cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance. Un certain nombre de ces cas étaient atypiques et ceux-ci présentaient une glycémie inférieure à 13,9 mmol/L (250 mg/dL). Certains cas d'acidocétose diabétique ont été mortels. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).
- Il faut évaluer immédiatement la présence d'acidocétose diabétique chez les patients qui présentent des symptômes non spécifiques comme une difficulté à respirer, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la confusion, de l'anorexie, une soif excessive et une fatigue ou une somnolence inhabituelles, peu importe la glycémie. Si une acidocétose diabétique est soupçonnée ou diagnostiquée, il faut **arrêter immédiatement** le traitement par Auro-Dapagliflozin.
- Auro-Dapagliflozin ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique ou chez les patients ayant des antécédents d'acidocétose diabétique.
- Auro-Dapagliflozin n'est pas indiqué et ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Auro-Dapagliflozin peut être pris à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans aliments.
- La fonction rénale avant le début du traitement par Auro-Dapagliflozin, puis périodiquement par la suite. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).
- Une surveillance minutieuse de l'état volémique est recommandée, et il faut corriger toute déplétion volémique avant le traitement par Auro-Dapagliflozin. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).
- **Utilisation concomitante avec une insuline ou un sécrétagogue de l'insuline (p. ex. une sulfonylurée) :** Lorsqu' Auro-Dapagliflozin est utilisé en traitement d'appoint à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (p. ex. une sulfonylurée), une dose moins élevée d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).
- **Interruption temporaire en cas d'intervention chirurgicale :** Si possible, le traitement par Auro-Dapagliflozin devrait être interrompu pendant au moins 3 jours avant toute intervention chirurgicale majeure ou associée à un jeûne prolongé. Il faut surveiller l'apparition d'une acidocétose diabétique durant la période post-intervention. Il faut s'assurer que les facteurs de risque d'acidocétose sont résolus, que le patient est cliniquement stable et qu'il a recommencé à se nourrir avant d'envisager la reprise du traitement par Auro-Dapagliflozin. Voir Système endocrinien et métabolisme.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Diabète de type 2

Pour améliorer l'équilibre glycémique, la dose de départ recommandée d'Auro-Dapagliflozin est de 5 mg une fois par jour. Chez les patients qui tolèrent Auro-Dapagliflozin à 5 mg une fois par jour et qui ont besoin d'une maîtrise plus rigoureuse de la glycémie, la dose peut être augmentée à 10 mg par jour.

Pour réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, la dose recommandée d'Auro-Dapagliflozin est de 10 mg une fois par jour.

Considérations posologiques chez les populations particulières

Insuffisance rénale

L'efficacité hypoglycémiante d'Auro-Dapagliflozin dépend de la fonction rénale et diminue avec la baisse de celle-ci. La fonction rénale doit donc être évaluée avant le début du traitement par Auro-

Dapagliflozin, puis périodiquement par la suite, avec une surveillance accrue des biomarqueurs glycémiques et rénaux, ainsi que des signes et symptômes d'un dysfonctionnement rénal chez les patients descend à un niveau inférieur à 60 mL/min/1,73 m².

Aucun ajustement de la posologie d'Auro-Dapagliflozin n'est nécessaire chez les patients atteints de diabète de type 2 qui sont traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique et qui présentent une insuffisance rénale légère à modérée (néphropathie chronique de stade 3 A) (TFGe \geq 45 mL/min/1,73 m²).

L'emploi d'Auro-Dapagliflozin n'est pas recommandé chez les patients atteints de diabète de type 2 traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique qui présentent un TFGe constamment inférieur à 45 mL/min/1,73m², une insuffisance rénale grave ou une néphropathie terminale, ou qui reçoivent une dialyse, étant donné que l'efficacité glycémique de la dapagliflozine dépend de la fonction rénale. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#).

Auro-Dapagliflozin est contre-indiqué chez les patients présentant un TFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m², une néphropathie terminale, ou qui sont sous dialyse. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est requis avec Auro-Dapagliflozin chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'exposition à Auro-Dapagliflozin est accrue chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. Voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#). Par conséquent, l'emploi d'Auro-Dapagliflozin n'est pas recommandé dans cette population de patients.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la dapagliflozine n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication dans cette population.

Personnes âgées (\geq 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est recommandé avec la dapagliflozine en fonction de l'âge. Toutefois, la fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en considération (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose d'Auro-Dapagliflozin, il doit la prendre dès qu'il constate son oubli. Toutefois, il ne faut pas doubler la dose d'Auro-Dapagliflozin au cours d'une même journée.

5 SURDOSAGE

Il est raisonnable de recourir aux mesures de soutien, en fonction de l'état clinique du patient. L'élimination de la dapagliflozine par hémodialyse n'a pas fait l'objet d'études.

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, il faut communiquer 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 posologique / Dosage / Composition	Ingrédients non médicinaux (liste complète)
Orale	Comprimés / 5 mg et 10 mg	Silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, mannitol, cellulose microcristalline, stéarate de sodium et agent de pelliculage : Opadry® AMB II haute performance, pelliculage barrière à l'humidité 88A520049 jaune, contenant du polyvinyle alcool, du talc, du dioxyde de titane, du lauryl sulfates de sodium, de l'oxyde de fer jaune et du monocabrylocaprate de glycéryle.

Auro-Dapagliflozin est disponible sous forme de comprimé pelliculé pour administration orale, contenant 5 mg ou 10 mg de dapagliflozine.

Les comprimés Auro-Dapagliflozin 5 mg sont jaunes, biconvexes, d'environ 7,2 mm, de forme ronde, pelliculés, avec un « W » gravé sur un côté et un « 5 » gravé sur l'autre côté.

Les comprimés Auro-Dapagliflozin (dapagliflozine) 10 mg sont jaunes, biconvexes, d'environ 11,0 mm, de forme diamantaire, pelliculés, avec un « W » gravé sur un côté et un « 10 » gravé sur l'autre côté.

Les comprimés de 5 mg et 10 mg sont fournis en plaquettes thermoformées dans des cartons de 30 (3 x 10) et en bouteilles PEHD de 30, 100 et 500 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Appareil cardiovasculaire

Emploi chez les patients à risque de déplétion volémique, d'hypotension et/ou de déséquilibre électrolytique : En raison de son mode d'action, la dapagliflozine cause une diurèse osmotique qui peut être associée à des baisses de la tension artérielle, lesquelles peuvent être plus marquées chez les patients ayant une glycémie élevée.

La dapagliflozine n'est pas recommandée chez les patients qui présentent une déplétion volémique.

La prudence s'impose chez les patients pour qui une chute tensionnelle causée par la dapagliflozine pourrait comporter un risque, tels que les patients âgés, les patients dont la tension artérielle systolique est basse ou présentant une insuffisance rénale modérée, ou ceux qui présentent des affections intercurrentes pouvant mener à une déplétion volémique (comme une maladie gastro-intestinale).

Une surveillance minutieuse de l'état volémique est recommandée. Chez les patients qui présentent une déplétion volémique, une interruption temporaire de l'administration d'Auro-Dapagliflozin peut être envisagée jusqu'à ce que la déplétion soit corrigée. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire et 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Les effets de la dapagliflozine sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, les patients devraient être avertis du risque élevé d'effets indésirables découlant de la baisse du volume intravasculaire, tels que les étourdissements orthostatiques, et du risque d'hypoglycémie lorsqu'Auro-Dapagliflozin est utilisée comme traitement d'appoint à l'insuline ou un sécrétagogue de l'insuline.

Système endocrinien et métabolisme

Acidocétose diabétique chez les patients atteints de diabète : Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation en urgence, ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par la dapagliflozine et d'autres inhibiteurs du SGLT2, au cours des essais cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance. Dans un certain nombre des cas déclarés, le tableau clinique de la maladie était atypique, la glycémie n'affichant qu'une hausse modérée, inférieure à 13,9 mmol/L (250 mg/dL). Certains cas d'acidocétose diabétique ont été mortels Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

Auro-Dapagliflozin n'est pas indiqué et ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de

diabète de type 1. Il faut donc confirmer le diagnostic de diabète de type 2 avant l'instauration d'un traitement par Auro-Dapagliflozin en vue d'améliorer l'équilibre glycémique.

Il faut envisager un diagnostic d'acidocétose diabétique en présence de symptômes non spécifiques comme de la difficulté à respirer, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la confusion, de l'anorexie, une soif excessive et une fatigue ou une somnolence inhabituelle. **Si on soupçonne une acidocétose diabétique, peu importe la glycémie du patient, il faut arrêter le traitement par Auro-Dapagliflozin et évaluer immédiatement la présence de cette affection.**

Les situations pouvant entraîner une acidocétose diabétique pendant la prise d'Auro-Dapagliflozin comprennent un régime alimentaire très hypoglycémique (l'association peut augmenter la production de corps cétoniques), une déshydratation, une consommation élevée d'alcool et un faible taux de cellules bêta fonctionnelles. Ces patients doivent être étroitement surveillés. La prudence est de mise quand vient le temps de réduire la dose d'insuline chez les patients qui en ont besoin. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

Acidocétose diabétique persistante : L'acidocétose diabétique peut persister chez certains patients. Dans la plupart des rapports de manifestations indésirables post-commercialisation où le traitement par dapagliflozin a été arrêté avant le diagnostic ou au moment de celui-ci, l'acidocétose a duré 3 jours ou plus malgré l'arrêt du traitement par Auro-Dapagliflozin et la prise du traitement standard pour l'acidocétose diabétique.

Considérations relatives à l'interruption du traitement : Il faut interrompre temporairement le traitement par Auro-Dapagliflozin chez les patients atteints de diabète de type 2 qui sont hospitalisés en raison d'une intervention chirurgicale majeure ou qui vont subir une intervention chirurgicale planifiée, et chez les patients qui sont hospitalisés en raison d'une infection grave ou d'une maladie aiguë grave. Si possible, le traitement par Auro-Dapagliflozin devrait être interrompu pendant au moins 3 jours avant une intervention chirurgicale majeure ou toute autre intervention associée à un jeûne prolongé, lorsque, si on se fie à la pharmacologie du médicament, la majeure partie du médicament dapagliflozin devrait être éliminée. Il est recommandé de surveiller l'apparition d'une acidocétose diabétique chez ces patients, même si le traitement médicamenteux a été interrompu ou arrêté. Il faut s'assurer que les facteurs de risque d'acidocétose sont résolus avant d'envisager la reprise du traitement par Auro-Dapagliflozin. Voir [4.1 Considérations posologiques](#).

Emploi avec des médicaments connus pour leur effet hypoglycémiant : L'insuline et les sécrétagogues de l'insuline tels que les sulfonylurées provoquent une hypoglycémie. Par conséquent, une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut s'avérer nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsque ces médicaments sont utilisés en association avec Auro-Dapagliflozin. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

Hausse du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) : Des hausses du C-LDL liées à la dose ont été observées au cours du traitement par la dapagliflozine. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#). Le taux de C-LDL doit être surveillé.

Appareil génito-urinaire

Mycoses génitales : Il faut aviser les patients, surtout ceux ayant des antécédents de telles infections, qu'Auro-Dapagliflozin augmente le risque de mycoses génitales. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

Infections des voies urinaires (y compris un urosepsis et une pyélonéphrite) : Le traitement par Auro-Dapagliflozin augmente le risque d'infection des voies urinaires. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

Des cas d'infections graves des voies urinaires nécessitant une hospitalisation, y compris un urosepsis et une pyélonéphrite, ont été signalés dans les rapports de pharmacovigilance chez des patients recevant la dapagliflozine. Il faut évaluer l'apparition de signes et de symptômes d'infection urinaire chez les patients et instaurer sans tarder un traitement, le cas échéant.

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) : Des cas de fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier), une infection nécrosante rare, mais grave et potentiellement mortelle nécessitant une intervention chirurgicale urgente, ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance chez des femmes et des hommes atteints de diabète recevant des inhibiteurs du SGLT2, y compris la dapagliflozine. Les issues graves comprenaient, entre autres, l'hospitalisation, de multiples chirurgies et le décès. Voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#).

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

Hématologie

Hausse du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite : Les valeurs moyennes du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite ont augmenté chez les patients recevant la dapagliflozine, de même que la fréquence des cas présentant des valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite anormalement élevées. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

Auro-Dapagliflozin doit être utilisé avec prudence chez les patients dont l'hématocrite est élevé.

Fonctions hépatiques, biliaire et pancréatique

Des élévations du taux de transaminases hépatiques ont été observées chez les patients recevant la dapagliflozine dans les essais cliniques ; un lien causal entre cette élévation et la dapagliflozine n'a toutefois pas été établi. L'exposition à Auro-Dapagliflozin est accrue chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. L'emploi d'Auro-Dapagliflozin n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Glycémie et taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) : Chez les patients atteints de diabète de type 2, la glycémie et les taux d'HbA_{1c} doivent être mesurés périodiquement afin d'évaluer la réponse au traitement par Auro-Dapagliflozin.

En raison du mode d'action d'Auro-Dapagliflozin, les patients qui prennent ce médicament auront un test de glycosurie positif. Voir [9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire](#).

Fonction rénale : La fonction rénale devrait être évaluée avant l'instauration du traitement par Auro-Dapagliflozin et régulièrement par la suite. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) Fonction rénale. L'emploi d'Auro-Dapagliflozin n'est pas recommandé chez les patients atteints de diabète de type 2 traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique qui présentent un TFGe constamment inférieur à 45 mL/min/1,73 m², une insuffisance rénale grave, une néphropathie terminale ou recevant une dialyse, étant donné que l'efficacité glycémique de la dapagliflozine dépend de la fonction rénale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#).) Auro-Dapagliflozin est contre-indiqué chez les patients atteints de diabète de type 2 traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique qui présentent un TFGe constamment inférieur à 30 mL/min/1,73m², une insuffisance rénale grave, une néphropathie terminale ou recevant une dialyse. (Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Baisse du volume intravasculaire : L'emploi d'Auro-Dapagliflozin n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une déplétion volémique. Le traitement initial par Auro-Dapagliflozin doit être précédé d'une évaluation de l'état volémique, en particulier chez les patients à risque ainsi qu'en présence de maladie intercurrente susceptible d'entraîner une perte liquidienne (telle qu'une maladie gastro-intestinale) chez les patients qui prennent déjà d'Auro-Dapagliflozin.

Chez ces patients, une surveillance minutieuse de l'état volémique (p. ex. examen physique, mesures de la tension artérielle, épreuves de laboratoire, y compris l'hématocrite, le dosage des électrolytes sériques et les tests de la fonction rénale) est recommandée. En cas d'apparition

d'une déplétion volémique, une interruption temporaire de l'administration d'Auro-Dapagliflozin peut être envisagée jusqu'à ce que la perte liquidienne soit corrigée.

Cholestérol LDL : Les taux de C-LDL doivent être mesurés au début du traitement par Auro-Dapagliflozin et à intervalles réguliers par la suite en raison des hausses du C-LDL liées à la dose qui ont été observées pendant le traitement.

Considérations périopératoires

Il faut interrompre temporairement le traitement par Auro-Dapagliflozin chez les patients atteints de diabète de type 2 qui sont hospitalisés en raison d'une intervention chirurgicale majeure ou qui vont subir une intervention chirurgicale planifiée. Il faut s'assurer que les facteurs de risque d'acidocétose sont résolus, que le patient est cliniquement stable et qu'il a recommencé à se nourrir avant d'envisager la reprise du traitement par Auro-Dapagliflozin. Il est recommandé de surveiller l'apparition d'une acidocétose diabétique chez ces patients. Voir [Système endocrinien et métabolisme](#), [4.1 Considérations posologiques](#).

Fonction rénale

L'instauration d'un traitement par Auro-Dapagliflozin pourrait augmenter temporairement la créatinine sérique et diminuer le TFGe de manière liée à la dose. Dans les essais cliniques, des anomalies de la fonction rénale sont survenues après l'instauration du traitement par la dapagliflozine.

Diabète de type 2

Des cas d'atteinte rénale aiguë, y compris d'insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance peu après l'instauration d'un traitement par la dapagliflozine chez des patients atteints de diabète de type 2. Voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#). Les patients qui présentent une hypovolémie pourraient être plus susceptibles de présenter ces changements. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

La fonction rénale doit être évaluée avant le début du traitement par Auro-Dapagliflozin et régulièrement par la suite, avec une surveillance plus fréquente chez les patients dont le TFGe diminue à <60 ml/min/1,73 m².

Auro-Dapagliflozin n'est pas recommandé chez les patients atteints de diabète de type 2, traités pour contrôler leur glycémie, avec un TFGe persistant < 45 ml/min/1,73 m², chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, d'IRT ou chez les patients dialysés, car l'efficacité glycémique de la dapagliflozine en dépend sur la fonction rénale (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [Insuffisance rénale](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Chez ces patients, la dapagliflozine n'a pas amélioré le contrôle glycémique et les effets indésirables ont été plus fréquents (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Auro-Dapagliflozin

est contre-indiqué chez les patients présentant un TFGe inférieur à 30 ml/min/1,73 m², une IRT ou chez les patients dialysés (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Avant d'instaurer un traitement par Auro-Dapagliflozin, il faut tenir compte des facteurs pouvant prédisposer les patients à une atteinte rénale aiguë, comme l'hypovolémie, l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance cardiaque congestive et les médicaments pris en concomitance (diurétiques, inhibiteurs de l'ECA, ARA et AINS). Envisager une interruption temporaire du traitement par Auro-Dapagliflozin dans tous les cas de réduction de l'apport alimentaire par voie orale (comme dans le cas d'une maladie aiguë ou d'un jeûne) ou de pertes liquidiennes (comme dans le cas d'une maladie gastro-intestinale ou d'une exposition excessive à la chaleur) ; surveiller les patients en vue de déceler les signes et les symptômes d'atteinte rénale aiguë. En cas d'atteinte rénale aiguë, cesser rapidement l'administration d'Auro-Dapagliflozin et instaurer un traitement.

7.1 Populations et cas particuliers

7.1.1 Femmes enceintes

Auro-Dapagliflozin ne doit pas être utilisé durant la grossesse. Au cours de la période correspondante à la maturation rénale, qui a lieu au cours des deuxièmes et troisièmes trimestres chez l'humain, l'exposition maternelle à la dapagliflozine a été associée à une fréquence et/ou à une gravité accrue de la dilatation du bassin et des tubules rénaux chez les petits dans des études effectuées chez le rat. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Durant les essais cliniques, peu de femmes ont été exposé au médicament durant la grossesse.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation de la dapagliflozine chez la femme enceinte. Lorsqu'une grossesse est détectée, il faut cesser le traitement par Auro-Dapagliflozin.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Auro-Dapagliflozin ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Des études effectuées chez le rat ont montré l'excrétion de la dapagliflozine dans le lait. Une exposition directe et indirecte à la dapagliflozine chez de jeunes rats sevrés et à la fin de la gestation ont toutes deux été associées à une fréquence et/ou à une gravité accrue de la dilatation du bassin et des tubules rénaux chez les petits, bien que les conséquences fonctionnelles à long terme de ces effets soient inconnues. Ces périodes d'exposition coïncident avec une période critique pour la maturation rénale chez le rat. Par conséquent, la dilatation du bassin et des tubules rénaux associée à la dapagliflozine chez les jeunes rats pourrait indiquer qu'il existe un risque pour la maturation rénale chez l'humain, étant donné que celle-ci se poursuit durant les deux premières années de la vie. De plus, les effets négatifs sur le gain de poids corporel associés à l'exposition durant l'allaitement chez de jeunes rats sevrés laissent penser que la dapagliflozine devrait être évité

durant les deux premières années de la vie (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

On ignore si la dapagliflozine ou son métabolite sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. Toutefois, comme de nombreux médicaments le sont, la prudence est de mise.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la dapagliflozine n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour un usage pédiatrique.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Au total, selon les données groupées de 21 études contrôlées et à double insu portant sur l'innocuité et l'efficacité cliniques de la dapagliflozine en vue d'améliorer l'équilibre glycémique, 2403 (26 %) des 9339 patients traités étaient âgés de 65 ans ou plus et 327 patients (3,5 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Après la prise en compte de la fonction rénale (TFGe), il n'y avait pas de preuves concluantes que l'âge constituait un facteur indépendant influençant l'efficacité. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus. Cependant, chez les patients âgés de 65 ans ou plus, une proportion plus élevée de patients traités par la dapagliflozine ont présenté des effets indésirables liés à une déplétion volémique et à une atteinte ou à une insuffisance rénale comparativement aux patients qui ont reçu un placebo. Les manifestations indésirables liées à une atteinte ou à une insuffisance rénale qui ont été les plus fréquemment rapportées chez les patients âgés de 65 ans ou plus, quel que soit le groupe de traitement, ont été une baisse de la clairance rénale de la créatinine, une atteinte rénale et une hausse de la créatininémie.

Les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Études cliniques sur la dapagliflozine en vue d'améliorer l'équilibre glycémique

La fréquence globale de manifestations indésirables dans l'ensemble des données groupées de 12 études de courte durée contrôlées par placebo (traitement de courte durée) chez les patients atteints de diabète de type 2 et traités par la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg en vue d'atteindre l'équilibre glycémique était de 61,9 % et de 61,5 %, respectivement, comparativement à 56,9 % dans le groupe recevant le placebo.

Les manifestations indésirables les plus fréquemment rapportées durant le traitement par la

dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg (≥ 5 %) étaient la mycose génitale chez la femme, la rhinopharyngite et l'infection des voies urinaires. La proportion d'abandons de traitement en raison de manifestations indésirables chez les patients qui ont reçu la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg a été de 2,8 % et de 3,2 %, respectivement, comparativement à 2,5 % dans le groupe sous placebo. Parmi les manifestations indésirables qui ont entraîné l'arrêt du traitement, celles qui ont été les plus souvent rapportées (signalées chez au moins trois patients traités par la dapagliflozine à 10 mg) ont été l'atteinte rénale (0,8 %), la diminution de la clairance de la créatinine (0,6 %), l'augmentation de la créatininémie (0,3 %), les infections des voies urinaires (0,2 %) et la mycose vulvovaginale (0,1 %).

Au total, 10 manifestations indésirables graves liées au traitement médicamenteux selon le chercheur ont été rapportées chez neuf patients dans l'ensemble des études de courte durée contrôlées par placebo : deux rapports provenant de patients recevant la dapagliflozine à 5 mg par jour (modification du transit intestinal, hypoglycémie), deux rapports provenant de patients recevant la dapagliflozine à 10 mg par jour (constipation, syndrome de la coiffe des rotateurs) et six rapports provenant de patients recevant le placebo (thrombocytopénie, infarctus du myocarde aigu, cystite, pyélonéphrite, surdose et perte de conscience).

Étude sur les épisodes cardiovasculaires (DECLARE-TIMI 58)

La fréquence globale des manifestations indésirables graves (MIG) dans l'étude DECLARE-TIMI 58 a été de 34,1 % dans le groupe sous dapagliflozine et de 36,2 % dans le groupe sous placebo. Les MIG qui ont été les plus souvent rapportées étaient les suivantes : angine de poitrine instable (2,8 % pour la dapagliflozine p/r à 2,8 % pour le placebo), infarctus aigu du myocarde (2,7 % p/r à 2,3 %) et pneumonie (1,9 % p/r à 2,1 %). L'arrêt du médicament à l'étude en raison d'une MI a été signalé chez 8,1 % et 6,9 % des patients dans le groupe sous dapagliflozine et dans le groupe sous placebo, respectivement. Les manifestations qui ont le plus fréquemment entraîné l'arrêt du traitement étaient les suivantes : infection des voies urinaires (0,5 % p/r à 0,3 %), balanoposthite (0,3 % p/r à $< 0,1$ %) et pollakiurie (0,2 % p/r à 0,2 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

La dapagliflozine a été évaluée au cours d'études cliniques chez des patients atteints de diabète de type 2 et des patients atteints d'ICFER. Le profil d'innocuité global de la dapagliflozine était similaire pour toutes les indications de la dapagliflozine étudiées. L'acidocétose diabétique a

uniquement été observée chez les patients atteints de diabète de type 2.

Études cliniques menées chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique

Trois grands groupes de patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique ont été utilisés pour évaluer les effets indésirables de la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg par rapport à un agent de comparaison, soit deux groupes de patients qui ont participé aux études contrôlées par placebo et un plus vaste groupe de sujets qui ont participé aux études contrôlées par placebo et par agent actif. De plus, les effets indésirables ont été évalués avec la dapagliflozine à 10 mg par rapport au placebo dans une étude consacrée sur les issues CV (DECLARE-TIMI 58).

Études contrôlées par placebo sur la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg : Le premier ensemble regroupait des patients de 12 études contrôlées par placebo d'une durée de 12 à 24 semaines. Dans quatre études, la dapagliflozine a été utilisée en monothérapie et dans huit études, comme traitement d'appoint à un traitement antidiabétique de fond ou en traitement d'association avec la metformine. Ces données reflètent l'exposition de 2338 patients à la dapagliflozine, la durée moyenne d'exposition étant de 21 semaines. Les patients ont reçu un placebo (n = 1393), dapagliflozine à 5 mg (n = 1145) ou dapagliflozine à 10 mg (n = 1193) une fois par jour.

Groupe de 13 études contrôlées par placebo sur la dapagliflozine à 10 mg : L'innocuité et la tolérabilité de la dapagliflozine à 10 mg ont également été évaluées dans un plus vaste ensemble d'études contrôlées par placebo. Cet ensemble regroupait 13 études contrôlées par placebo, dont trois études sur la monothérapie, neuf études sur le traitement d'appoint à un traitement antidiabétique de fond et une étude sur une association initiale avec de la metformine. Dans le cadre de ces 13 études, 2360 patients ont été traités une fois par jour par la dapagliflozine à 10 mg, la durée moyenne d'exposition étant de 22 semaines.

Études contrôlées par placebo et par agent actif : Le troisième groupe de patients provenait de 21 études contrôlées par placebo et par agent actif qui ont été utilisées pour évaluer et présenter les données concernant les affections malignes et les résultats aux tests de la fonction hépatique. Dans ce groupe, 5936 patients ont été traités par la dapagliflozine et 3403 ont reçu un traitement par agent de comparaison (en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques).

Étude sur les problèmes cardiovasculaires (DECLARE-TIMI 58) : L'innocuité et la tolérabilité de la dapagliflozine à 10 mg, comme traitement d'appoint au traitement de référence, ont également été évaluées dans une étude consacrée sur les issues CV menée chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 et présentant des facteurs de risque CV ou une maladie cardiovasculaire établie. Dans cette étude, 8574 patients ont reçu la dapagliflozine à 10 mg et 8569, un placebo pour une période moyenne d'exposition de 42 mois.

Les manifestations indésirables relevées dans l'analyse groupée des 12 études contrôlées par

placebo qui ont été rapportées chez ≥ 2 % des patients atteints de diabète de type 2 et traités par la dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg en vue d'atteindre l'équilibre glycémique et qui sont survenues plus fréquemment que chez les patients sous placebo sont présentées au tableau 2.

Tableau 2 Manifestations indésirables rapportées chez ≥ 2 % des patients atteints de diabète de type 2 et traités par la dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg en vue d'atteindre l'équilibre glycémique et plus fréquemment que chez les patients sous placebo

Organe ou système Terme privilégié	% de patients (données groupées de 12 études contrôlées par placebo)		
	Dapagliflozine à 5 mg N = 1145	Dapagliflozine à 10 mg N = 1193	Placebo N = 1393
Troubles gastro-intestinaux			
Constipation	2,2	1,9	1,5
Nausées	2,8	2,5	2,4
Infections et infestations			
Grippe	2,7	2,3	2,3
Rhinopharyngite	6,6	6,3	6,2
Mycose génitale – femmes [†]	8,4	6,9	1,5
Mycose génitale – hommes [‡]	2,8	2,7	0,3
Infection des voies urinaires [§]	5,7	4,3	3,7
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Dyslipidémie	2,1	2,5	1,5
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Douleur au dos	3,1	4,2	3,2
Douleur aux extrémités	2,0	1,7	1,4
Troubles rénaux et urinaires			
Augmentation des mictions [¶]	2,9	3,8	1,7
Douleur à la miction	1,6	2,1	0,7

[†] Le terme *mycose génitale* inclut les termes privilégiés suivants, énumérés par ordre de fréquence chez les femmes : mycose vulvovaginale, infection vaginale, candidose vulvovaginale, vulvovaginite, infection génitale, candidose génitale, infection fongique génitale, vulvite, infection des voies génito-urinaires, abcès vulvaire et vaginite bactérienne (Nombre pour les femmes : dapagliflozine à 5 mg = 581, dapagliflozine à 10 mg = 598, placebo = 677).

[‡] Le terme *mycose génitale* inclut les termes privilégiés suivants, énumérés par ordre de fréquence chez les hommes : balanite, infection fongique génitale, balanite à *Candida*, candidose génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, balanoposthite, balanoposthite infectieuse, infection génitale et posthite (Nombre pour les hommes :

dapagliflozine à 5 mg = 564, dapagliflozine à 10 mg = 595, placebo = 716).

[§] Le terme *infection des voies urinaires* inclut les termes privilégiés suivants, énumérés par ordre de fréquence : infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires à *Escherichia*, infection des voies génito- urinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite.

[¶] Le terme *augmentation des mictions* inclut les termes privilégiés suivants, énumérés par ordre de fréquence : pollakiurie, polyurie, augmentation du débit urinaire.

D'autres manifestations indésirables observées chez $\geq 5\%$ des patients atteints de diabète de type 2 traités par la dapagliflozine en vue d'atteindre l'équilibre glycémique et plus souvent que chez les patients du groupe placebo/agent de comparaison et rapportées chez au moins trois patients traités par la dapagliflozine à 5 mg ou 10 mg sont décrites ci-dessous selon le schéma thérapeutique.

Tableau 3 Manifestations indésirables rapportées chez $\geq 5\%$ des patients atteints de diabète de type 2 traitées par la dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg en vue d'atteindre l'équilibre glycémique et plus fréquemment que chez les patients recevant un placebo/agent de comparaison et signalées chez au moins trois patients traités par la dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg

Schéma thérapeutique Manifestation indésirable (terme privilégié)	n (%) de patients		
	Dapagliflozine à 5 mg	Dapagliflozine 10 mg	à Placebo / agent de comparaison
Monothérapie	N = 132	N = 146	N = 75
Diarrhée	8 (6,1)	4 (2,7)	1 (1,3)
Infection des voies respiratoires	2 (1,5)	9 (6,2)	1 (1,3)
Arthralgie	8 (6,1)	7 (4,8)	1 (1,3)
Céphalées	12 (9,1)	13 (8,9)	5 (6,7)
Appoint à la metformine	N = 137	N = 135	N = 137
Diarrhée	5 (3,6)	10 (7,4)	7 (5,1)
Céphalées	10 (7,3)	11 (8,1)	6 (4,4)
Appoint à la metformine Dapagliflozine (toute dose) comparativement au glipizide	N = 406		N = 408
Céphalées	21 (5,2)		17 (4,2)

Description de certains effets indésirables chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique

Déplétion volémique et hypotension

Des effets liés à une déplétion volémique (entre autres, la déshydratation, l'hypovolémie,

l'hypotension orthostatique et l'hypotension) ont été signalés chez 0,6 %, 0,8 % et 0,4 % des patients ayant reçu, respectivement, la dapagliflozine à 5 mg, la dapagliflozine à 10 mg et un placebo lors des 12 essais de courte durée contrôlés par placebo. Des effets indésirables graves sont survenus chez $\leq 0,2$ % des patients dans le cadre des 21 études contrôlées par placebo et par agent actif, et ils étaient répartis également entre la dapagliflozine à 10 mg et le traitement de comparaison.

Les mesures de la tension artérielle en fonction de la position ont révélé une hypotension orthostatique chez 13,1 % des patients traités par la dapagliflozine à 10 mg, comparativement à 11,3 % chez les patients sous placebo pendant la période de traitement de 24 semaines. De plus, dans deux études menées chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'hypertension, les mesures de la tension artérielle en fonction de la position ont révélé une hypotension orthostatique chez 3,2 % des patients traités par la dapagliflozine à 10 mg, comparativement à 1,7 % des patients sous placebo dans les deux études pendant la période de traitement de 12 semaines.

Mycoses génitales

Des cas de mycose génitale ont été rapportés chez 5,7 % (65/1145), 4,8 % (57/1193) et 0,9 % (12/1393) des patients qui ont reçu la dapagliflozine à 5 mg, la dapagliflozine à 10 mg et un placebo, respectivement, dans l'ensemble des 12 études de courte durée contrôlées par placebo. Les mycoses ont été rapportées plus souvent chez les femmes (8,4 % [49/581] et 6,9 % [41/598] sous dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg, respectivement, p/r à 1,5 % [10/677] sous placebo) que chez les hommes (2,8 % [16/564] et 2,7 % [16/595] sous dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg, respectivement, p/r à 0,3 % [2/716] sous placebo).

Les infections génitales les plus fréquemment signalées étaient les mycoses vulvovaginales chez les femmes et la balanite chez les hommes (voir le tableau 2).

Les patients qui avaient des antécédents de mycoses génitales récurrentes étaient plus susceptibles de présenter une infection génitale au cours de l'étude que les patients qui n'avaient pas ce genre d'antécédents (23,1 % [3/13], 25,0 % [3/12] et 10,0 % [1/10] p/r à 5,9 % [60/1013], 5,0 % [53/1053] et 0,8 % [10/1247] sous la dapagliflozine à 5 mg, la dapagliflozine à 10 mg et le placebo, respectivement).

Infection des voies urinaires

Des cas d'infection des voies urinaires (IVU) ont été rapportés chez 5,7 % (65/1145), 4,3 % (51/1193) et 3,7 % (52/1393) des patients qui ont reçu la dapagliflozine à 5 mg, la dapagliflozine à 10 mg et un placebo, respectivement, dans l'ensemble des 12 études de courte durée contrôlées par placebo. Les infections ont été rapportées plus souvent chez les femmes (9,6 % [56/581] et 7,7 % [46/598] sous la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg, respectivement, p/r à 6,6 % [45/677] sous placebo) que chez les hommes (1,6 % [9/564] et 0,8 % [5/595] sous la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg, respectivement p/r à 1,0 % [7/716] sous placebo).

On a pu obtenir des données sur le traitement à long terme pour 9 des 13 études contrôlées par placebo sur la dapagliflozine à 10 mg (la durée moyenne du traitement étant de 439,5 jours pour la dapagliflozine à 10 mg et de 419,0 jours pour le placebo). Des 174 patients sous la dapagliflozine à 10 mg ayant contracté une infection, 135 (77,6 %) en ont eu seulement une et 11 (6,3 %), trois ou plus. Des 121 patients sous placebo ayant contracté une infection, 94 (77,7 %) en ont eu seulement une et 12 (9,9 %), trois ou plus.

Dans l'ensemble des 13 études de courte durée contrôlées par placebo, les patients qui avaient des antécédents d'infection récurrente des voies urinaires étaient plus susceptibles de contracter une infection des voies urinaires (6,0 % [26/436] des patients traités par la dapagliflozine à 10 mg ayant des antécédents d'infection et 5,9 % [24/407] des patients ayant des antécédents d'infection et recevant le placebo) au cours de l'étude que ceux qui n'avaient pas ce type d'antécédents (4,4 % [84/1924] sous la dapagliflozine à 10 mg et 3,0 % [57/1888] sous placebo).

Hypoglycémie

La fréquence des épisodes d'hypoglycémie dépendait du type de traitement de fond utilisé dans chaque étude (voir le tableau 4). Dans les études sur la dapagliflozine en traitement d'appoint à une sulfonylurée ou en traitement d'appoint à l'insuline, les taux d'hypoglycémie ont été plus élevés sous la dapagliflozine que sous placebo. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Tableau 4 Fréquence des épisodes majeurs* et mineurs† d'hypoglycémie dans les études contrôlées par placebo menées chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique

	Dapagliflozine à 5 mg	Dapagliflozine à 10 mg	Placebo
Monothérapie (24 semaines)	N = 64	N = 70	N = 75
Majeur, [n (%)]	0	0	0
Mineur, [n (%)]	0	0	0
Appoint à la metformine (24 semaines)	N = 137	N = 135	N = 137
Majeur, [n (%)]	0	0	0
Mineur, [n (%)]	2 (1,5)	1 (0,7)	0
Appoint à la metformine p/r à glipizide (témoin actif) (52 semaines)	-	N = 406	N = 408
Majeur, [n (%)]	-	0	3 (0,7)
Mineur, [n (%)]	-	7 (1,7)	147 (36,0)
Appoint au glimépiride (24 semaines)	N = 145	N = 151	N = 146
Majeur, [n (%)]	0	0	0

Mineur, [n (%)]	8 (5,5)	9 (6,0)	3 (2,1)
Appoint à la metformine et à une sulfonylurée (24 semaines)	-	N = 109	N = 109
Majeur, [n (%)]	-	0	0
Mineur, [n (%)]	-	14 (12,8)	4 (3,7)
Appoint à la sitagliptine seule ou avec la metformine (24 semaines)	-	N = 225	N = 226
Majeur, [n (%)]	-	1 (0,4)	0
Mineur, [n (%)]	-	4 (1,8)	3 (1,3)
Appoint à l'insuline avec ou sans autre antidiabétique oral (24 semaines)	N = 212	N = 196	N = 197
Majeur, [n (%)]	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)
Mineur, [n (%)]	92 (43,4)	79 (40,3)	67 (34,0)
Étude sur les issues CV (exposition moyenne de 42 mois)[§]			
Tous les patients	-	N = 8574	N = 8569
Majeur, [n (%)]	-	58 (0,7)	83 (1,0)
Mineur, [n (%)]	-	Non colligée	Non colligée
Patients sous insulinothérapie	-	N = 4177	N = 4606
Majeur, [n (%)]	-	52 (1,2)	64 (1,4)
Patients traités par une sulfonylurée	-	N = 4118	N = 4521
Majeur, [n(%)]	-	14 (0,3)	23 (0,5)

* Les épisodes majeurs d'hypoglycémie étaient définis comme des épisodes symptomatiques nécessitant une aide externe (tiers) en raison d'une altération grave de la conscience ou du comportement et caractérisés par une glycémie capillaire ou plasmatique < 3 mmol/L et un rétablissement rapide après l'administration de glucose ou de glucagon.

† Les épisodes mineurs d'hypoglycémie étaient définis comme des épisodes symptomatiques caractérisés par une glycémie capillaire ou plasmatique < 3,5 mmol/L sans égard au besoin d'une aide externe ou par une glycémie capillaire ou plasmatique < 3,5 mmol/L asymptomatique qui ne répondait pas aux critères d'épisode majeur d'hypoglycémie.

[§] Les patients recevaient un traitement au moment des épisodes.

Monothérapie et traitement d'appoint à la metformine : Dans les études sur la dapagliflozine utilisée en monothérapie, en traitement d'appoint à la metformine et en association initiale avec la metformine pendant une période allant jusqu'à 102 semaines, aucun épisode majeur d'hypoglycémie n'a été rapporté. Dans ces études, la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie était semblable (< 5 %) dans tous les groupes, y compris celui qui recevait un placebo.

Dans une étude sur le traitement d'appoint à la metformine comparant la dapagliflozine au glipizide pendant une période allant jusqu'à 104 semaines, il y a eu trois épisodes majeurs d'hypoglycémie (0,7 %) chez les patients traités par le glipizide et la metformine et il n'y en a eu aucun chez les patients traités par la dapagliflozine et la metformine. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 2,5 % des patients traités par la dapagliflozine et la metformine et chez 42,4 % des patients traités par le glipizide et la metformine.

Traitement d'appoint à une sulfonylurée : Dans une étude sur la dapagliflozine en traitement d'appoint au glimépiride pendant une période allant jusqu'à 48 semaines, un épisode majeur d'hypoglycémie a été rapporté chez un patient traité par la dapagliflozine à 2,5 mg et du glimépiride. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été signalés chez 8,3 % et 7,9 % des patients traités par la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg et du glimépiride, respectivement, et chez 2,1 % des patients recevant un placebo et du glimépiride.

Traitement d'appoint à la metformine et à une sulfonylurée : Dans l'étude sur le traitement d'appoint à l'association de metformine et d'une sulfonylurée d'une durée allant jusqu'à 52 semaines, aucun épisode majeur d'hypoglycémie n'a été signalé. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été signalés chez 15,6 % des patients traités par la dapagliflozine à 10 mg plus de la metformine et une sulfonylurée et chez 4,6 % des patients recevant le placebo plus de la metformine et une sulfonylurée.

Traitement d'appoint à la sitagliptine seule ou avec la metformine : Dans une étude sur la dapagliflozine à 10 mg en traitement d'appoint à la sitagliptine (avec ou sans metformine) d'une durée allant jusqu'à 48 semaines, un épisode majeur d'hypoglycémie a été rapporté chez un patient traité par la dapagliflozine à 10 mg et la sitagliptine (sans metformine). Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été signalés chez 2,2 % et 1,3 % des patients traités par la dapagliflozine à 10 mg ou recevant un placebo en ajout à la sitagliptine (avec ou sans metformine), respectivement.

Traitement d'appoint à l'insuline : À la semaine 104, des épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 1,4 %, 1,0 % et 0,5 % des patients recevant respectivement la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg ou un placebo en traitement d'appoint à l'insuline. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 52,8 %, 53,1 % et 41,6 % des patients recevant respectivement la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg ou un placebo en traitement d'appoint à l'insuline. Dans deux autres études qui comprenaient également une forte proportion de patients recevant de l'insuline en traitement de fond (seule ou en association avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux), le taux d'épisodes mineurs d'hypoglycémie était également plus élevé chez les patients sous la dapagliflozine à 10 mg que chez les patients sous placebo. Voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#).

Étude sur les épisodes CV (DECLARE-TIMI 58) : Des épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 58 patients (0,7 %) traités par la dapagliflozine à 10 mg et chez 83 patients (1,0 %) recevant un placebo. Des épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 52 patients (1,2 %) traités par la dapagliflozine à 10 mg en appoint à l'insuline et chez 64 patients (1,4 %) recevant un placebo en appoint à l'insuline. Des épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 14 patients (0,3 %) traités par la dapagliflozine en appoint à une sulfonylurée et chez 23 patients (0,5 %) recevant un placebo en appoint à une sulfonylurée. Des épisodes majeurs d'hypoglycémie menant à l'hospitalisation sont survenus chez 13 patients (0,2 %) traités par la dapagliflozine et chez 22 patients (0,3 %) recevant un placebo.

Patients atteints une insuffisance rénale

L'innocuité a également été évaluée dans deux études menées expressément auprès de patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique et présentant une insuffisance rénale modérée (TFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m² et TFGe ≥ 30 à < 60 mL/min/1,73 m², respectivement).

Dans l'étude menée chez les patients ayant un TFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m², à la semaine 24, la dapagliflozine était associée à des variations du TFGe moyen (dapagliflozine : $- 3,39$ mL/min/1,73 m² et placebo : $- 0,90$ mL/min/1,73 m²). Dans le groupe sous dapagliflozine, le TFGe moyen a d'abord diminué (durant les 4 premières semaines de traitement) et est demeuré stable pour les 20 semaines restantes de traitement. Trois semaines après avoir cessé la prise de la dapagliflozine, la variation moyenne du TFGe par rapport au départ dans le groupe sous dapagliflozine était semblable à la variation moyenne dans le groupe sous placebo (dapagliflozine : $0,57$ mL/min/1,73 m² et placebo : $- 0,04$ mL/min/1,73 m²). Une proportion plus élevée de sujets sous dapagliflozine ont présenté de l'hypotension comme effet indésirable comparativement au placebo.

Dans l'étude menée chez les patients ayant un TFGe ≥ 30 à < 60 mL/min/1,73 m², à la semaine 52, la dapagliflozine était associée à des variations du TFGe moyen par rapport au départ (TFGe : dapagliflozine à 5 mg : $- 2,08$ mL/min/1,73 m², dapagliflozine à 10 mg : $- 4,46$ mL/min/1,73 m² et placebo : $- 2,58$ mL/min/1,73 m²). À la semaine 104, ces variations persistaient (TFGe : dapagliflozine à 5 mg : $- 1,71$ mL/min/1,73 m², dapagliflozine à 10 mg : $- 3,50$ mL/min/1,73 m² et placebo : $- 2,38$ mL/min/1,73 m²). Avec la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg, ces réductions du TFGe étaient évidentes la première semaine, alors que chez les patients recevant le placebo, le TFGe amorçait un lent déclin continu jusqu'à la semaine 104.

Acidocétose diabétique chez les patients atteints de diabète

Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation en urgence, ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par la dapagliflozine et par d'autres inhibiteurs du SGLT2. Certains cas d'acidocétose diabétique ont été mortels. La dapagliflozine n'est pas indiquée et ne doit pas être utilisée chez les patients atteints de diabète de type 1. Dans certains cas, le tableau clinique de la maladie était

atypique, la glycémie n'affichait qu'une hausse modérée (< 13,9 mmol/L (250 mg/dL). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Étude sur les épisodes cardiovasculaires (DECLARE-TIMI 58)

L'étude DECLARE-TIMI 58 a été réalisée pour évaluer l'innocuité et la tolérabilité de la dapagliflozine à 10 mg (n = 8574) p/r au placebo (n = 8569) chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 et présentant des facteurs de risque CV ou une maladie cardiovasculaire établie. La durée moyenne d'exposition a été de 42 mois. Au total, il y a eu 30 623 années-patients d'exposition à la dapagliflozine. Les variables de l'évaluation de l'innocuité recueillies dans l'étude DECLARE-TIMI 58 comprenaient ce qui suit : manifestations indésirables graves (MIG), manifestations indésirables ayant entraîné l'arrêt du médicament à l'étude (AME), événements CV, événements d'amputation, événements d'acidocétose diabétique et manifestations indésirables d'intérêt particulier. Les manifestations indésirables d'intérêt particulier étaient les suivantes : tumeurs malignes, manifestations hépatiques, épisodes majeurs d'hypoglycémie, fractures, manifestations rénales, symptômes de déplétion volémique, réactions d'hypersensibilité, infections des voies urinaires et infections génitales.

Des manifestations liées à la déplétion volémique ont été signalées chez 2,5 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 2,4 % des patients du groupe sous placebo. Des manifestations indésirables graves (MIG) liées à la déplétion volémique ont été rapportées chez 0,9 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 0,8 % des patients du groupe sous placebo. Chez les patients ayant un TFGe < 60 mL/min/1,73 m² au départ, des MIG ont été rapportées chez 3,1 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 2,0 % des patients du groupe sous placebo. Chez les patients de 65 ans ou plus, des MIG ont été signalées chez 1,3 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 1,1 % des patients du groupe sous placebo.

Des manifestations liées à une infection génitale et ayant entraîné l'arrêt du médicament à l'étude sont survenues chez 0,9 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez < 0,1 % des patients du groupe sous placebo. Des MIG liées à une infection génitale sont apparues chez 2 patients (< 0,1 %) dans chacun des groupes sous dapagliflozine et sous placebo.

Des manifestations liées à une infection des voies urinaires et ayant entraîné l'arrêt du médicament à l'étude sont survenues chez 0,7 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 0,4 % des patients du groupe sous placebo. Des MIG liées à une infection des voies urinaires sont apparues chez 0,9 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 1,3 % des patients du groupe sous placebo. Chez les patients de 75 ans ou plus, des manifestations liées à une infection des voies urinaires et ayant entraîné l'arrêt du médicament à l'étude sont survenues chez 1,7 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 0,4 % des patients du groupe sous placebo. Des MIG liées à une infection des voies urinaires sont apparues chez 2,0 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 1,4 % des patients du groupe sous placebo.

Des manifestations confirmées d'acidocétose diabétique ont été signalées chez 27 patients (0,3 %) du groupe sous dapagliflozine à 10 mg et chez 12 patients (0,1 %) du groupe sous placebo (0,04 et 0,09 manifestation par 100 années-patients, respectivement). Les manifestations étaient réparties de manière égale pendant toute la durée de l'étude. Parmi les 27 patients du groupe sous dapagliflozine qui ont présenté une acidocétose diabétique, 22 recevaient de l'insuline en concomitance au moment de la manifestation.

Des manifestations rénales (p. ex. diminution de la clairance rénale de la créatinine, insuffisance rénale, hausse de la créatininémie et diminution du débit de filtration glomérulaire) ont été signalées chez 4,9 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 6,1 % des patients du groupe sous placebo.

Des manifestations liées à une lésion rénale aiguë ont été signalées chez 1,5 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 2,0 % des patients du groupe sous placebo. Des MIG de nature rénale sont survenues chez 0,9 % des patients du groupe sous dapagliflozine et 1,6 % des patients du groupe sous placebo.

Des manifestations liées à des fractures sont survenues chez 7,4 % des patients de 75 ans ou plus du groupe sous dapagliflozine et chez 5,8 % des patients de 75 ans ou plus du groupe sous placebo.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique (< 2 %)¹

Trouble gastro-intestinal : sécheresse buccale.

Examens : perte de poids.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation, hypotension, soif.

Troubles rénaux et urinaires : diminution du débit de filtration glomérulaire, nycturie.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : prurit génital, prurit vulvovaginal.

8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

¹ Selon l'évaluation médicale (incluant la plausibilité biologique/le mode d'action) des manifestations indésirables rapportées chez < 2 % des sujets dans l'ensemble de données groupées de 12 études contrôlées par placebo.

Patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique

Augmentations de la créatininémie et de l'azote uréique sanguin et diminution du TFGe :

Dans l'ensemble de 13 études contrôlées par placebo, chez les patients traités par la dapagliflozine, le TFGe moyen a diminué la première semaine, puis a augmenté pour ensuite revenir graduellement vers les valeurs de TFGe initiales à la semaine 24.

Les variations de la créatininémie par rapport au départ concordaient avec les variations du TFGe. La créatininémie moyenne a augmenté la première semaine pour ensuite diminuer puis revenir vers sa valeur initiale à la semaine 24. De faibles hausses de l'azote uréique sanguin ont été observées. Les taux moyens d'azote uréique sanguin ont augmenté la première semaine et sont demeurés stables jusqu'aux semaines 24 et 102.

Tableau 5 Variation moyenne de la créatininémie et du TFGe aux semaines 1 et 24 par rapport aux valeurs initiales

Semaine de l'étude/ Groupe de traitement	Semaine 1*		Semaine 24*	
	dapagliflozine 10 mg	Placebo	dapagliflozine 10 mg	Placebo
Créatininémie, µmol/L (mg/dL)				
Variation moyenne par rapport au départ	-3,62 (-0,041) N = 1112	-0,71 (-0,008) N = 1057	1,68 (0,019) N = 1954	0,71 (0,008) N = 1844
TFGe, mL/min/1,73 m²				
Variation moyenne par rapport au départ	-4,174 N = 1102	0,490 N = 1048	-1,446 N = 1954	-0,665 N = 1844

*Groupe de 13 études contrôlées par placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique

Hausses du taux d'hémoglobine/de l'hématocrite

Dans l'ensemble de 13 études contrôlées par placebo, des augmentations par rapport aux valeurs initiales des taux moyens d'hémoglobine et des valeurs moyennes d'hématocrite ont été observées chez les patients traités par la dapagliflozine dès la première semaine et jusqu'à la semaine 16, où la variation moyenne maximale par rapport au départ a été observée. Les variations moyennes du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite aux semaines 24 et 102 par rapport aux valeurs initiales sont présentées ci-dessous.

Tableau 6 Variation moyenne de l'hémoglobine et de l'hématocrite aux semaines 24 et 102 par rapport aux valeurs initiales

Semaine de l'étude/ Groupe de traitement	Semaine 24*		Semaine 102**	
	Dapagliflozine	Placebo	Dapagliflozine	Placebo

	10 mg		10 mg	
Hémoglobine, g/L (g/dL)				
Variation moyenne par rapport au départ	6,21 (0,621) N = 1934	- 1,38 (-0,138) N = 1828	7,0 (0,70) N = 621	-2,1 (-0,21) N = 515
Hématocrite, %				
Variation moyenne par rapport au départ	2,30 N = 1908	-0,33 N = 1796	2,68 N = 616	-0,46 N = 510

*Groupe de 13 études contrôlées par placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique

**Groupe de 9 études contrôlées par placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique

À la semaine 24, des valeurs d'hématocrite > 55 % ont été rapportées chez 1,3 % des patients traités par la dapagliflozine à 10 mg comparativement à 0,4 % des patients sous placebo. Les résultats ont été semblables durant la phase à court terme et à long terme (la majorité des patients ont été exposés au traitement pendant plus d'une année).

Augmentations du taux sérique de phosphore inorganique

Dans le groupe de 13 études contrôlées par placebo, des hausses par rapport au départ des taux sériques moyens de phosphore ont été rapportées à la semaine 24 chez les patients traités par la dapagliflozine à 10 mg comparativement aux patients sous placebo. Des résultats similaires ont été observés à la semaine 102 (voir ci-dessous). Une proportion plus élevée de patients présentant une hyperphosphatémie marquée a été rapportée dans le groupe recevant la dapagliflozine à 10 mg comparativement au placebo à la semaine 24 et durant les phases à court terme et à long terme. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

Tableau 7 Variation moyenne du taux sérique de phosphore inorganique aux semaines 24 et 102 par rapport aux valeurs initiales et proportion de patients présentant une hyperphosphatémie

Semaine de l'étude/ Groupe de traitement	Semaine 24*		Semaine 102**	
	Dapagliflozine 10 mg	Placebo	Dapagliflozine 10 mg	Placebo
Taux sérique de phosphore inorganique, µmol/L (mg/dL)				
Variation moyenne par rapport au départ	42,0 (0,13) N = 1954	-12,9 (-0,04) N = 1844	38,7 (0,12) N = 627	6,5 (0,02) N = 522
Hyperphosphatémie[†]				
Proportion de patients	1,7 % N = 1178	0,7 % N = 1381	3,0 % N = 2001	1,6 % N = 1940

* Groupe de 13 études contrôlées par placebo chez des patients atteints de diabète de

type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique.

** Groupe de 9 études contrôlées par placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique

† Définie comme un taux $\geq 1,81$ mmol/L ($\geq 5,6$ mg/dL) si le sujet est âgé de 17 à 65 ans ou $\geq 1,65$ mmol/L ($\geq 5,1$ mg/dL) si le sujet est âgé de 66 ans ou plus

Lipides

Dans l'ensemble de 13 études contrôlées par placebo, des augmentations des taux de cholestérol total, de cholestérol LDL et de cholestérol HDL ont été notées de même que des réductions des taux de triglycérides à la semaine 24 et à la semaine 102 par rapport aux valeurs initiales chez les patients traités par la dapagliflozine à 10 mg comparativement aux patients sous placebo (voir ci-dessous).

Tableau 8 Variation moyenne des paramètres lipidiques aux semaines 24 et 102 par rapport aux valeurs initiales

Semaine de l'étude/ Groupe de traitement	Semaine 24*		Semaine 102**	
	Dapagliflozine 10 mg	Placebo	Dapagliflozine 10 mg	Placebo
Variations moyennes en pourcentage par rapport au départ				
Cholestérol total	2,5 % N = 1851	0,0 % N = 1747	2,1 % N = 550	-1,5 % N = 446
Cholestérol HDL	6,0 % N = 1851	2,7 % N = 1748	6,6 % N = 549	2,1 % N = 447
Cholestérol LDL	2,9 % N = 1840	-1,0 % N = 1736	2,9 % N = 542	-2,2 % N = 442
Triglycérides	-2,7 % N = 1844	-0,7 % N = 1736	-1,8 % N = 545	-1,8 % N = 444

*Groupe de 13 études contrôlées par placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique

**Groupe de 9 études contrôlées par placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique

Le rapport entre le taux de cholestérol LDL et le taux de cholestérol HDL avait diminué dans les deux groupes de traitement à la semaine 24 et à la semaine 102.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés après l'homologation de la dapagliflozine chez des patients atteints de diabète de type 2. Étant donné que ces effets sont rapportés volontairement au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer la fréquence de manière fiable ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au

médicament.

Troubles génito-urinaires : infections graves des voies urinaires ; urosepsie et pyélonéphrite.

Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques : pancréatite aiguë.

Infections et infestations : fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Métabolisme : acidocétose diabétique.

Troubles rénaux et urinaires : atteinte rénale aiguë, y compris insuffisance rénale aiguë.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée (y compris éruption cutanée généralisée, éruption prurigineuse, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption pustuleuse et éruption vésiculeuse).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses Évaluation des interactions *in vitro*

Le métabolisme de la dapagliflozine fait principalement intervenir la glucuroconjugaison dépendante de l'UGT1A9. Le métabolite majeur, le 3-O-glucuronide de dapagliflozine, n'est pas un inhibiteur du SGLT2.

Dans les études *in vitro*, la dapagliflozine et le 3-O-glucuronide de dapagliflozine n'ont pas inhibé les isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4 du système du cytochrome P450 (CYP) et n'ont pas stimulé les isoenzymes CYP 1A2, 2B6 ou 3A4. La dapagliflozine est un faible substrat de la glycoprotéine P (Pgp), un transporteur actif, et le 3-O-glucuronide de dapagliflozine est un substrat de l'OAT3, un autre transporteur actif. Ni la dapagliflozine ni le 3-O-glucuronide de dapagliflozine n'ont inhibé de manière significative la Pgp, l'OCT2, l'OAT1 ou l'OAT3, des transporteurs actifs. Dans l'ensemble, il est peu probable que la dapagliflozine altère les caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance qui sont des substrats de la Pgp, de l'OCT2, de l'OAT1 ou de l'OAT3.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'effet du tabagisme, du régime alimentaire et de l'alcool sur la pharmacocinétique de la dapagliflozine n'a pas fait l'objet d'études particulières.

9.4 Interactions médicament-médicament Interactions pharmacocinétiques

Effet d'autres médicaments sur la dapagliflozine : Dans les études menées chez des sujets sains, la pharmacocinétique de la dapagliflozine n'a pas été altérée par les médicaments administrés en concomitance (voir le tableau 9).

Tableau 9 Effets de médicaments administrés en concomitance sur l'exposition générale à la dapagliflozine

Médicament Concomitant (Schéma posologique)*	Dapagliflozine (Schéma posologique)*	Effets sur l'exposition à la Dapagliflozine		Commentaire clinique
		Rapport des moyennes géométriques corrigées (IC à 90 %)		
		C _{max}	ASC [†]	
Antidiabétiques oraux				
Metformine (1000 mg)	20 mg	0,932 (0,848, 1,024)	0,995 (0,945, 1,053)	Aucun ajustement Posologique requis
Pioglitazone (45 mg)	50 mg	1,09 (1,00, 1,18)	1,03 (0,98, 1,08)	Aucun ajustement Posologique requis
	20 mg	0,958 (0,875, 1,049)	1,081 (1,031, 1,133)	Aucun ajustement Posologique requis
Sitagliptine (100 mg)	20 mg	1,006 (0,921, 1,097)	0,989 (0,958, 1,020)	Aucun ajustement Posologique requis
Glimépiride (4 mg)	10 mg	1,040 (0,899, 1,204)	1,009 (0,954, 1,067)	Aucun ajustement posologique requis
Voglibose (0,2 mg trois fois par jour)				
Autres médicaments				

Médicament Concomitant (Schéma posologique)*	Dapagliflozine (Schéma posologique)*	Effets sur l'exposition à la Dapagliflozine		Commentaire clinique
		Rapport des géométriques corrigées (IC à 90 %)	moyennes	
		C _{max}	ASC [†]	
Hydrochlorothiazide (25 mg)	50 mg	SV	1,07 (1,04, 1,11)	Aucun ajustement Posologique requis
Bumétanide (1 mg)	10 mg une fois par jour pendant 7 à 14 jours	1,080 (0,953, 1,222)	1,047 (0,991, 1,106)	Aucun ajustement posologique requis
Valsartan (320 mg)	20 mg	0,881 (0,796, 0,975)	1,024 (1,000, 1,049)	Aucun ajustement posologique requis
Simvastatine (40 mg)	20 mg	0,978 (0,887, 1,078)	0,986 (0,957, 1,017)	Aucun ajustement posologique requis
Acide méfénamique (250 mg toutes les 6 heures)	10 mg	1,13 (1,03, 1,24)	1,51 (1,44, 1,58)	Aucun ajustement Posologique requis

Agent anti-infectieux

Rifampine (600 mg une fois par jour pendant 6 jours)**	10 mg	0,931 (0,779, 1,112)	0,780 (0,731, 0,832)	Aucun ajustement Posologique requis
--	-------	-------------------------	-------------------------	--

* Dose unique, sauf indication contraire.

NC Sans variation apparente ; le rapport et l'IC à 90 % n'ont pas été calculés.

† ASC = ASC(INF) pour les médicaments administrés en une seule dose et ASC = ASC (TAU) pour les médicaments administrés en doses multiples.

** La quantité moyenne de glucose excrétée dans l'urine dans les 24 heures suivant l'administration de la dapagliflozine seule (51 g) n'a pas été altérée de façon marquée lorsque la dapagliflozine a été administrée en concomitance avec la rifampine (45 g)

Effet de la dapagliflozine sur d'autres médicaments : Dans les études menées chez des sujets sains, comme il est décrit ci-dessous, la dapagliflozine n'a pas altéré la pharmacocinétique des médicaments administrés en concomitance (voir le tableau 10).

Tableau 10 Effets de la dapagliflozine sur l'exposition générale à des médicaments administrés en concomitance

Médicament concomitant (Schéma posologique)*	Dapagliflozine (Schéma posologique)*	Effet sur l'exposition au médicament concomitant		Commentaire clinique
		Rapport des moyennes géométriques corrigées (IC à 90 %)		
		C _{max}	ASC [†]	
Antidiabétiques oraux				
Metformine (1000 mg)	20 mg	0,953 (0,866, 1,049)	1,001 (0,933, 1,075)	Aucun ajustement posologique requis
Pioglitazone (45 mg)	50 mg	0,93 (0,75, 1,15)	1,00 (0,90, 1,13)	Aucun ajustement posologique requis
Sitagliptine (100 mg)	20 mg	0,887 (0,807, 0,974)	1,012 (0,985, 1,040)	Aucun ajustement posologique requis
Glimépiride (4 mg)	20 mg	1,043 (0,905, 1,201)	1,132 (0,996, 1,287)	Aucun ajustement posologique requis
Autres médicaments				
Hydrochlorothiazide (25 mg)	50 mg	SV	0,99 (0,95, 1,04)	Aucun ajustement posologique requis
Bumétanide (1 mg)**	10 mg une fois par jour pendant 7 jours	1,132 (0,979, 1,310)	1,132 (0,985, 1,302)	Aucun ajustement posologique requis
Valsartan (320 mg)	20 mg	0,938 (0,762, 1,156)	1,046 (0,850, 1,286)	Aucun ajustement posologique requis

Médicament concomitant (Schéma posologique)*	Dapagliflozine (Schéma posologique)*	Effet sur l'exposition au médicament concomitant		Commentaire clinique
		Rapport des moyennes géométriques corrigées (IC à 90 %)		
		C _{max}	ASC [†]	
Simvastatine (40 mg)	20 mg	0,936 (0,816, 1,073)	1,193 (1,018, 1,399)	Aucun ajustement posologique requis
Digoxine (0,25 mg)	Dose d'attaque de 20 mg, puis 10 mg une fois par jour pendant 7 jours	0,990 (0,843, 1,162)	1,002 (0,860, 1,167)	Aucun ajustement posologique requis
Warfarine (25 mg)***	Dose d'attaque de 20 mg, puis 10 mg une fois par jour pendant 7 jours	S-warfarine 1,030 (0,994, 1,124) R-warfarine 1,057 (0,977, 1,145)	1,068 (1,002, 1,138) 1,079 (1,030, 1,130)	Aucun ajustement posologique requis

* Dose unique, sauf indication contraire.

NC Sans variation apparente ; le rapport et l'IC à 90 % n'ont pas été calculés.

† ASC = ASC(INF) pour les médicaments administrés en une seule dose et ASC = ASC(TAU) pour les médicaments administrés en doses multiples.

** L'administration concomitante de dapagliflozine n'a pas altéré de manière significative les réponses pharmacodynamiques à l'état d'équilibre (excrétion urinaire de sodium, volume urinaire) au bumétanide chez les sujets sains.

*** La dapagliflozine n'a pas non plus altéré l'activité anticoagulante de la warfarine, mesurée par le temps de Quick (rapport international normalisé [RIN]).

Effet de la dapagliflozine sur d'autres médicaments : L'utilisation concomitante de dapagliflozine et de lithium peut entraîner une réduction des concentrations sériques de lithium en raison d'une éventuelle augmentation de la clairance urinaire du lithium. La dose de lithium devra peut-être être ajustée

Interactions pharmacodynamiques

Diurétiques : La dapagliflozine pourrait accroître l'effet diurétique des diurétiques de l'anse et augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

9.5 Interactions médicament-aliments

Les interactions avec les aliments n'ont pas fait l'objet d'études.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

Les effets des herbes médicinales sur la pharmacocinétique de la dapagliflozine n'ont pas fait l'objet d'études.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

En raison du mode d'action d'Auro-Dapagliflozin, les patients qui prennent ce médicament auront un test de glycosurie positif. La surveillance de l'équilibre glycémique par le dosage du 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) n'est pas recommandée étant donné que le 1,5-AG n'est pas fiable dans l'évaluation de l'équilibre glycémique chez les patients qui prennent des inhibiteurs du SGLT2. Il faut utiliser d'autres méthodes pour mesurer l'équilibre glycémique.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La dapagliflozine, a-t-on montré, est un inhibiteur compétitif et réversible puissant du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), inhibiteur qui améliore l'équilibre glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 en réduisant la réabsorption rénale du glucose, entraînant ainsi l'excrétion de l'excédent de glucose dans l'urine (glycosurie). Principal métabolite de la dapagliflozine observé chez l'être humain, le 3-O-glucuronide est 2500 fois moins actif que la molécule mère sur le SGLT2, aussi ne devrait-il pas exercer d'activité pharmacologique aux doses cliniquement pertinentes.

Effet sur la glycémie

Le SGLT2 est sélectivement exprimé dans le rein. Le SGLT2 est le principal transporteur responsable de la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire dans la circulation. Chez les patients atteints de diabète de type 2, dapagliflozine améliore la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose, ce qui entraîne l'excrétion de l'excédent de glucose dans l'urine. La quantité de glucose retirée par le rein par ce mécanisme

dépend de la glycémie et du TFG. La dapagliflozine n'altère pas la production de glucose endogène normale en réponse à une hypoglycémie. La dapagliflozine agit indépendamment de la sécrétion d'insuline et de l'action de l'insuline.

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

La dapagliflozine possède une constante d'inhibition (K_i) du SGLT2 humain de 0,2 nM. La dapagliflozine n'inhibe pas d'autres transporteurs importants pour le transport du glucose dans les tissus périphériques et elle est plus de 1400 fois plus sélective pour le SGLT2 que pour le SGLT1, le principal transporteur responsable de l'absorption du glucose dans le tube digestif. La dapagliflozine est également hautement sélective pour le SGLT2 par rapport aux transporteurs de glucose par diffusion facilitée GLUT1, GLUT2 et GLUT4.

10.2 Pharmacodynamie

Une augmentation de la quantité de glucose excrétée dans l'urine a été observée chez les sujets en bonne santé et les patients atteints de diabète de type 2 après l'administration de la dapagliflozine. Environ 70 g de glucose par jour ont été excrétés dans l'urine (ce qui correspond à 280 kcal/jour) pendant 12 semaines à une dose de dapagliflozine de 10 mg/jour chez des patients atteints de diabète de type 2. Ce taux d'élimination du glucose s'approchait du taux maximal d'excrétion du glucose observé à une dose de 20 mg/jour de dapagliflozine. Des signes indiquant une excrétion soutenue du glucose ont été observés chez des patients atteints de diabète de type 2 qui ont reçu de la dapagliflozine à 10 mg/jour pendant une période allant jusqu'à 2 ans.

Cette excrétion de glucose dans l'urine sous dapagliflozine a également entraîné une diurèse osmotique et une augmentation du volume urinaire. Chez les patients atteints de diabète de type 2 traités par la dapagliflozine à 10 mg, ces augmentations du volume urinaire se sont maintenues jusqu'à 12 semaines et s'élevaient à environ 375 mL/jour. L'augmentation du volume urinaire était associée à une faible hausse transitoire de l'excrétion urinaire de sodium qui n'était pas liée à des changements des concentrations sériques de sodium.

L'excrétion d'acide urique dans l'urine a également été augmentée de manière transitoire (pendant 3 à 7 jours) et s'est accompagnée d'une réduction de la concentration sérique d'acide urique. À 24 semaines, les réductions des concentrations sériques d'acide urique allaient de 18,3 à 48,3 $\mu\text{mol/L}$ (0,33 mg/dL à 0,87 mg/dL).

Électrophysiologie cardiaque : Lors d'une étude à double insu contrôlée par placebo et témoin positif, avec répartition aléatoire et permutation, l'administration par voie orale de doses uniques de 20 et de 150 mg de dapagliflozine n'a pas été associée à des effets significatifs sur le plan

clinique ou statistique sur l'intervalle QTc, la durée du complexe QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque chez des sujets en bonne santé (n = 36).

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : La dapagliflozine a été absorbée rapidement et efficacement après l'administration par voie orale et elle peut être administrée avec ou sans aliments. Les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC_t à l'état d'équilibre de la dapagliflozine après l'administration unique quotidienne de doses de 10 mg de dapagliflozine étaient de 158 ng/mL et de 628 ng.h/mL, respectivement. Les concentrations plasmatiques maximales de dapagliflozine (C_{max}) étaient habituellement atteintes dans les 2 heures suivant l'administration à des sujets à jeun. La C_{max} et l'ASC ont augmenté en proportion de la dose. La biodisponibilité orale absolue de la dapagliflozine après l'administration d'une dose de 10 mg est de 78 %. Chez le sujet sain, les aliments ont un effet relativement modeste sur la pharmacocinétique de la dapagliflozine. L'administration avec un repas riche en matières grasses a fait diminuer la C_{max} de la dapagliflozine dans une proportion allant jusqu'à 50 % et a allongé le T_{max} d'environ 1 heure, mais n'a pas altéré l'ASC comparativement à l'administration à jeun. Ces variations ne sont pas considérées comme importantes sur le plan clinique.

Distribution : La dapagliflozine est liée à des protéines dans une proportion d'environ 91 %. La liaison aux protéines n'était pas altérée en présence de différents états pathologiques (p. ex. insuffisance rénale ou hépatique).

Métabolisme : La dapagliflozine est un C-glucoside, ce qui signifie que la composante aglycone est attachée au glucose par une liaison carbone-carbone, lui conférant ainsi une stabilité à l'égard des glucosidases. La demi-vie (t_{1/2}) plasmatique terminale moyenne de la dapagliflozine est de 12,9 heures après l'administration par voie orale d'une dose unique de 10 mg de dapagliflozine à des sujets en bonne santé. La dapagliflozine est largement métabolisée, principalement en 3-O-glucuronide de dapagliflozine, un métabolite inactif. Après l'administration d'une dose de 50 mg de dapagliflozine marquée au ¹⁴C, 61 % de la dose est retrouvée sous la forme de 3-O-glucuronide de dapagliflozine ; ce dernier constituait le principal dérivé du médicament dans le plasma humain, représentant 42 % (d'après l'ASC [0-12 h]) de la radioactivité plasmatique totale, ce qui est comparable à la contribution de 39 % de la molécule mère. Selon l'ASC, aucun autre métabolite ne représentait plus de 5 % de la radioactivité plasmatique totale aux différents temps d'évaluation. Ni le 3-O-glucuronide de dapagliflozine ni les autres métabolites ne contribuent aux effets hypoglycémisants. La formation de 3-O-glucuronide de dapagliflozine fait intervenir l'UGT1A9, une enzyme présente dans le foie et les reins ; le métabolisme par le cytochrome P constitue une voie mineure d'élimination chez l'humain.

Excrétion : La dapagliflozine et ses métabolites sont principalement éliminés par excrétion urinaire ; seule une fraction de dapagliflozine inférieure à 2 % est excrétée sous forme inchangée. Après l'administration de 50 mg de dapagliflozine marquée au ¹⁴C, 96 % de la dose a été

récupérée, soit 75 % dans l'urine et 21 % dans les fèces. Dans ce dernier cas, environ 15 % de la dose a été excrétée en tant que molécule mère.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents (< 18 ans)** : La pharmacocinétique de la dapagliflozine n'a pas été étudiée chez les enfants et les adolescents.
- **Âge/Personnes âgées** : Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour la dapagliflozine en fonction de l'âge. L'effet de l'âge (sujets jeunes : ≥ 18 à < 40 ans [n = 105] et sujets âgés : ≥ 65 ans [n = 224]) a été évalué à titre de covariable dans un modèle de pharmacocinétique de population et comparé à la situation chez des patients âgés de ≥ 40 à < 65 ans en utilisant des données provenant d'études réalisées auprès de sujets sains et de patients atteints de diabète de type 2. On a estimé que l'exposition générale moyenne à la dapagliflozine (ASC) était de 10,4 % moins élevée chez les patients jeunes que dans le groupe de référence (IC à 90 % : 87,9 à 92,2 %) et de 25 % plus élevée chez les patients âgés que dans le groupe de référence (IC à 90 % : 123 à 129 %). Ces différences dans l'exposition générale ont été considérées comme dénuées d'importance clinique.
- **Sexe** : Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour la dapagliflozine en fonction du sexe. Le sexe a été évalué à titre de covariable dans un modèle de pharmacocinétique de population en utilisant des données provenant d'études réalisées auprès de sujets sains et de patients atteints de diabète de type 2. On a estimé que l'ASC_{eq} moyenne de la dapagliflozine chez les femmes (n = 619) dépassait de 22 % celle des hommes (n = 634) (IC à 90 % : 117 à 124).
- **Origine ethnique** : Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour la dapagliflozine en fonction de la race. La race (blanche, noire ou asiatique) a été évaluée à titre de covariable dans un modèle de pharmacocinétique de population en utilisant des données provenant d'études réalisées auprès de sujets sains et de patients atteints de diabète de type 2. Les différences entre ces races au chapitre de l'exposition générale étaient faibles. Il n'y avait pas de différence dans l'exposition générale moyenne estimative à la dapagliflozine entre les sujets de race blanche (n = 1147) et les sujets asiatiques (n = 47) (IC à 90 % : 3,7 % plus faible, 1 % plus élevée). Comparativement aux sujets de race blanche, l'exposition générale moyenne estimative à la dapagliflozine était de 4,9 % inférieure chez les sujets de race noire (n = 43) (IC à 90 % : 7,7 % plus faible, 3,7 % plus faible).
- **Poids corporel** : Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour la dapagliflozine en fonction du poids. Une analyse pharmacocinétique de population utilisant des données provenant d'études réalisées auprès de sujets sains et de patients

atteints de diabète de type 2 a permis d'estimer que l'exposition générale chez les sujets de poids corporel élevé (≥ 120 kg, n = 91) correspondait à 78,3 % (IC à 90 % : 78,2 à 83,2 %) de celle observée chez les sujets de référence ayant un poids corporel se situant entre 75 et 100 kg. On ne recommande aucun ajustement de la dose proposée de 10 mg de dapagliflozine une fois par jour chez les patients de poids corporel élevé (≥ 120 kg) atteints de diabète de type 2. Les sujets de faible poids corporel (< 50 kg) n'étaient pas bien représentés dans les études menées auprès de sujets sains et de patients qui ont été utilisés dans l'analyse pharmacocinétique de population. Par conséquent, les expositions générales à la dapagliflozine ont été simulées avec un nombre élevé de sujets. On a estimé que les expositions générales moyennes simulées à la dapagliflozine étaient de 29 % plus élevées chez les sujets de faible poids corporel que chez les sujets du groupe de référence pour le poids corporel. À la lumière de ces observations, on ne recommande aucun ajustement de la dose proposée de 10 mg de dapagliflozine une fois par jour chez les patients de faible poids corporel (< 50 kg) atteints de diabète de type 2.

- **Insuffisance rénale :** À l'état d'équilibre (dapagliflozine à 20 mg une fois par jour pendant 7 jours), les patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave (selon la clairance de l'iohexol) avaient une exposition générale moyenne à la dapagliflozine de 32 %, 60 % et 87 % plus élevée, respectivement, que les patients atteints de diabète de type 2 dont la fonction rénale était normale. Une exposition générale plus élevée à la dapagliflozine chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale ne s'est pas traduite par une élimination rénale du glucose ou une excrétion cumulative totale de glucose proportionnellement plus élevées. L'élimination rénale du glucose et l'excrétion de glucose sur 24 heures étaient plus faibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère. À l'état d'équilibre, l'excrétion urinaire de glucose sur 24 heures était très dépendante de la fonction rénale et 85, 52, 18 et 11 g de glucose/jour ont été excrétés par les patients atteints de diabète de type 2 ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère, modérée ou grave, respectivement. Aucune différence dans la liaison de la dapagliflozine aux protéines n'a été observée entre les groupes d'insuffisance rénale ou comparativement aux sujets sains. La fréquence de l'hémodialyse sur l'exposition à la dapagliflozine n'est pas connue. L'effet de la réduction de la fonction rénale sur l'exposition générale a été évalué dans un modèle de pharmacocinétique de population. Cadrant avec les résultats précédents, l'ASC prédite par le modèle était plus élevée chez les patients atteints de néphropathie chronique que chez ceux jouissant d'une fonction rénale normale et ne présentait pas de différence significative selon que le patient atteint de néphropathie chronique souffrît également de diabète de type 2 ou non.
- **Insuffisance hépatique :** Une étude de pharmacologie clinique portant sur une dose unique (10 mg) de dapagliflozine a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (classes A, B et C de Child-Pugh,

respectivement) et des témoins sains appariés. Aucune différence dans la liaison de la dapagliflozine aux protéines n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance hépatique et les sujets sains. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, la C_{max} et l'ASC moyennes de la dapagliflozine étaient de 12 % et de 36 % supérieures, respectivement, à celles des témoins sains appariés. Aucun ajustement de la dose proposée de dapagliflozine n'est suggéré pour ces populations. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child- Pugh), la C_{max} et l'ASC moyennes de la dapagliflozine étaient de 40 % et de 67 % supérieures, respectivement, à celles des témoins sains appariés.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Garder dans un lieu sûr et hors de la portée des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

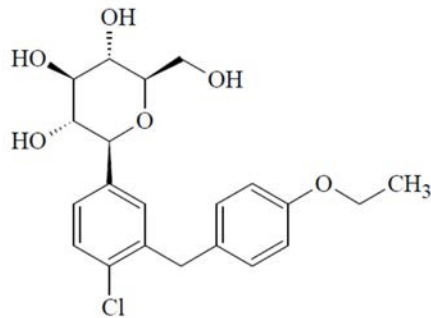
Substance médicamenteuse

Nom propre: Dapagliflozine

Nom chimique : (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-ÉTHOXYBENZYL)-4-CHLOROPHÉN-
TÉTRAHYDRO-2H-PYRANE-3,4,5-TRIOL

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{21}H_{25}ClO_6$; 408,88
g/mol (dapagliflozine)

Formule structurale :



Propriétés physicochimiques : Dapagliflozine Poudre amorphe blanche à blanc cassé. Facilement soluble dans le méthanol et l'éther méthylique de tert-butyle ; légèrement soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans le n-heptane.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Plan des essais et démographie des études

Tableau 11 Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux essais cliniques, suivant l'indication

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N par groupe/ N traité par la Dapagliflozine/ Total	Âge moyen	Sexe (% H/F)
Études cliniques menées chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique					
Monothérapie					
1	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	Groupe 1 : dapagliflozine à 2,5, 5 ou 10 mg, le matin ou le soir, p/r au placebo Voie orale, 24 semaines+ 78 Semaines	64 - 76/ 410/ 485 (CD) 34, 39/ 73/	52,6	47/53
		Groupe 2 : dapagliflozine à 5 ou 10 mg, le matin Voie orale, 24 semaines + 78 semaines	73 (CD)	48,1	64/36
Ajout à la metformine en traitement d'association					
2	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	4 groupes : dapagliflozine 2,5, 5, ou 10 mg ou placebo Traitement de fond : metformine à ≥1500 mg/jour Voie orale, 24 semaines + 78 semaines	135 - 137/ 409/ 546 (CD)	53,9	53/47
3	Multicentrique, Répartition aléatoire,	2 groupes : dose de dapagliflozine ajustée à 2,5, 5, ou 10 mg ou dose	406 - 408/ 406/ 814 (CD)	58,4	55/45

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N par groupe/ N traité par la Dapagliflozine/ Total	Âge moyen	Sexe (% H/F)
	double insu, contrôlée par placebo	de glipizide ajustée à 5, 10, ou 20 mg Traitement de fond : metformine ≥1500 mg Voie orale, 52 semaines+ 52 semaines+ 52 semaines			
Ajout à une sulfonyleurée en traitement d'association					
4	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	4 groupes : dapagliflozine à 2,5, 5, ou 10 mg ou placebo Traitement de fond : glimépiride à 4 mg/jour Voie orale, 24 semaines+ 24 semaines	146 - 154/ 450/ 596 (CD)	59,8	48/52
Ajout à la metformine et à une sulfonyleurée en traitement d'association					
5	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	2 groupes : dapagliflozine à 10 mg ou placebo Traitement de fond : Metformine à ≥ 1500 mg et une sulfonyleurée (à la dose maximale tolérée et ≥ 50 % de la dose maximale recommandée) Voie orale, 24 semaines+ 28 semaines	109/ 109/ 218 (CD)	61,0	49/51
Ajout à la sitagliptine seule ou avec la metformine en traitement d'association					
6	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	2 groupes : dapagliflozine à 10 mg ou placebo Traitement de fond : sitagliptine à 100 mg/jour (+/- metformine à ≥ 1500	225 - 226/ 225/ 451 (CD)	55,0	55/45

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N par groupe/ N traité par la Dapagliflozine/ Total	Âge moyen	Sexe (% H/F)
		mg) Voie orale, 24 semaines + 24 semaines			
Ajout à l'insuline en traitement d'association					
7	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	4 groupes : dapagliflozine à 2,5, 5, ou 10 mg ou placebo Traitement de fond : Insuline à ≥ 30 UI/jour \pm 2 ADO au maximum Dans la phase de LD, augmentation forcée de la dose de dapagliflozine, passant de 5 à 10 mg Voie orale, 24 semaines + 24 semaines + 56 semaines	196 - 212/ 610/ 807 (CD)	59,3	48/52
Issues cardiovasculaires chez les patients atteints de diabète de type 2					
8	Multicentrique, Répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	2 groupes : dapagliflozine à 10 mg ou placebo Voie orale, période moyenne de suivi de 4,1 ans	8578- 8582/ 8582/ 17160	63,9	63/37

ADO = antidiabétique oral ; CD = courte durée ; LD = longue durée

Études cliniques menées chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique

La dapagliflozine a été étudiée en monothérapie et en association avec d'autres antidiabétiques, dont la metformine, le glimépiride ou l'insuline. La dapagliflozine a également été étudiée chez des patients atteints de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires (CV) et chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée.

Comparativement au placebo ou au traitement témoin, le traitement par la dapagliflozine en monothérapie et en association avec de la metformine, du glimépiride ou de l'insuline a entraîné

des améliorations cliniquement pertinentes et statistiquement significatives de la variation moyenne du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale après 2 heures (dans les cas où elle était mesurée) entre le début de l'étude et la semaine 24. La réduction du taux d'HbA_{1c} estimative et ajustée pour tenir compte du placebo dans les différentes études et avec les différentes doses utilisées allait de 0,40 % à 0,84 %. Ces effets sur la glycémie se sont maintenus pendant les essais de prolongation dont la durée pouvait atteindre 104 semaines. Des réductions du taux d'HbA_{1c} ont été observées dans différents sous-groupes, y compris ceux formés selon le sexe, l'âge, la race, la durée de la maladie et l'indice de masse corporelle (IMC) au départ. De plus, les patients traités par la dapagliflozine ont obtenu de plus fortes réductions du taux d'HbA_{1c} que les patients recevant un placebo ou le traitement témoin chez les sujets dont le taux d'HbA_{1c} initial était égal ou supérieur à 9 %.

Étude sur les épisodes cardiovasculaires chez des patients atteints de diabète de type 2

Une vaste étude sur les issues CV (DECLARE-TIMI 58) a été réalisée pour évaluer l'effet de la dapagliflozine sur les issues CV chez les patients atteints de diabète de type 2 avec ou sans maladie CV établie. Le traitement par la dapagliflozine à 10 mg une fois par jour a entraîné une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients atteints de diabète de type 2 avec ou sans maladie CV établie.

14.2 Résultats d'étude

Études cliniques menées chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique

Monothérapie (Étude 1)

L'efficacité et l'innocuité de la dapagliflozine en monothérapie ont été évaluées dans une étude à double insu contrôlée par placebo d'une durée de 24 semaines chez des patients n'ayant jamais été traités. Après une période préliminaire de 2 semaines sous placebo comportant un régime alimentaire et de l'exercice, 485 patients dont le taux d'HbA_{1c} était $\geq 7\%$ et $\leq 10\%$ ont été répartis au hasard pour recevoir de la dapagliflozine à 2,5 mg, la dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg une fois par jour le matin (cohorte principale) ou le soir, ou un placebo le matin seulement.

Comme l'indique le tableau 12, des réductions statistiquement significatives ($p < 0,001$) du taux d'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun par rapport au placebo ont été observées à la semaine 24 avec la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg le matin et se sont maintenues à long terme.

Globalement, l'administration de la dapagliflozine le soir a donné un profil d'innocuité et d'efficacité comparable à l'administration de la dapagliflozine le matin.

Tableau 12 Résultats à la semaine 24 (RADO*) d'une étude contrôlée par placebo sur la dapagliflozine en monothérapie chez des patients atteints de diabète de type 2 (cohorte principale, dose administrée le matin)

Paramètre d'efficacité	Dapagliflozine 5 mg N = 64 [†]	Dapagliflozine 10 mg N = 64 [†]	Placebo N = 75 [†]
Taux HbA1c (%)			
Valeur de départ (moyenne)	7,83	8,01	7,79
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	- 0,77	- 0,89	- 0,23
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	- 0,54 [§] (- 0,84, - 0,24)	- 0,66 [§] (- 0,96, - 0,36)	31,6
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA1c < 7 % ajusté par rapport au départ	44,2 [¶]	50,8 [¶]	
Glycémie à jeun (mmol/L)			
Valeur de départ (moyenne)	8,7	9,3	8,9
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	- 1,3	- 1,6	- 0,2
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	- 1,1 [§] (- 1,7, - 0,5)	- 1,4 [§] (- 2,0, - 0,8)	
Poids corporel (kg)			
Valeur de départ (moyenne)	87,17	94,13	88,77
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	- 2,83	- 3,16	- 2,19
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	- 0,65 (- 1,90, 0,61)	- 0,97 (- 2,20, 0,25)	

* RADO : report en aval de la dernière observation (avant le médicament de secours pour les patients qui en ont reçu).

[†] Tous les patients répartis au hasard qui ont reçu au moins une dose de médicament à double insu au cours de la période de courte durée à double insu.

[‡] Moyennes de moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.

[§] Valeur $p < 0,001$ p/r au placebo.

[¶] Signification statistique non évaluée en raison de la procédure d'évaluation séquentielle pour les paramètres d'évaluation secondaires

Traitement d'association

Ajout à la metformine en traitement d'association (Étude 2)

Une étude à double insu et contrôlée par placebo de 24 semaines a été réalisée pour évaluer la dapagliflozine en association avec la metformine chez des patients atteints de diabète de type 2 et dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA1c $\geq 7\%$ et $\leq 10\%$). Des patients qui recevaient de la metformine à une dose d'au moins 1500 mg par jour ont été répartis au hasard après avoir terminé une période préliminaire à simple insu de 2 semaines sous placebo. Après cette période préliminaire, les patients admissibles ont reçu de la dapagliflozine à 2,5 mg, la dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg ou un placebo suivant une répartition aléatoire, en sus de la dose de metformine qu'ils prenaient déjà.

Comme l'indique le tableau 13, des réductions statistiquement significatives ($p < 0,0001$) du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun et du poids corporel par rapport au placebo ont été observées à la semaine 24 avec la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg et se sont maintenues à long terme.

Tableau 13 Résultats d'une étude contrôlée par placebo de 24 semaines (RADO*) sur la dapagliflozine en traitement d'appoint à la metformine

Paramètre d'efficacité	Dapagliflozine 5 mg + Metformine N = 137 [†]	Dapagliflozine 10 mg + Metformine N = 135 [†]	Placebo + Metformine N = 137 [†]
Taux d'HbA1c (%)			
Valeur moyenne au départ	8,17	7,92	8,11
Variation par rapport au départ (moyenne [‡]) Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	- 0,70 - 0,41 [§] (- 0,61, - 0,21)	- 0,84 - 0,54 [§] (- 0,74, - 0,34)	- 0,30
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA1c < 7 % Ajusté par rapport au départ	37,5 [¶]	40,6 [¶]	25,9
Glycémie à jeun (mmol/L)			
Valeur moyenne au départ	9,4	8,7	9,2
Variation à la semaine 24 par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	- 1,2 - 0,9 [§] (- 1,3, - 0,5)	- 1,3 - 1,0 [§] (- 1,4, - 0,6)	- 0,3
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)			
Poids corporel (kg)			

Valeur moyenne au départ	84,73	86,28	87,74
Variation par rapport au départ (moyenne [‡])	- 3,04	- 2,86	- 0,89
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	- 2,16 [§] (- 2,81, - 1,50)	- 1,97 [§] (- 2,63, - 1,31)	

* RADO : report en aval de la dernière observation (avant le médicament de secours pour les patients qui en ont reçu).

+ Tous les patients répartis au hasard qui ont reçu au moins une dose de médicament à double insu au cours de la période de courte durée à double insu.

‡ Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.

§ Valeur $p < 0,0001$ p/r au placebo + metformine.

¶ Valeur $p < 0,05$ p/r au, placebo + metformine.

Ajout à la metformine en traitement d'association - Étude contrôlée par un agent actif, le glipizide (Étude 3)

Des patients atteints de diabète de type 2 dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA1c $> 6,5$ % et ≤ 10 %) ont été répartis au hasard dans le cadre d'une étude de non-infériorité contrôlée par le glipizide d'une durée de 52 semaines visant à évaluer la dapagliflozine en traitement d'appoint à la metformine. Des patients qui recevaient de la metformine à une dose d'au moins 1500 mg par jour ont été répartis au hasard après une période préliminaire de 2 semaines sous placebo pour recevoir du glipizide ou de la dapagliflozine (5 mg ou 2,5 mg, respectivement) et dont la dose a été augmentée sur une période de 18 semaines jusqu'à l'effet glycémique optimal (glycémie à jeun < 110 mg/dL, $< 6,1$ mmol/L) ou jusqu'à la dose maximale (jusqu'à 20 mg de glipizide et jusqu'à 10 mg de dapagliflozine) tolérée par les patients. Par la suite, les doses sont demeurées constantes, à l'exception de réductions pour prévenir l'hypoglycémie.

À la fin de la période d'ajustement posologique, 87 % des patients traités par la dapagliflozine avaient reçu la dose maximale de l'étude (10 mg), comparativement à 73 % des patients traités avec le glipizide (20 mg). Comme l'indique le tableau 14, le traitement par la dapagliflozine a entraîné des réductions du taux d'HbA1c par rapport au départ semblables à celles observées avec le glipizide (la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les groupes étant inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de 0,35 %). Des réductions statistiquement significatives ($p < 0,0001$) du poids corporel ont été observées sous la dapagliflozine comparativement au glipizide.

Tableau 14 Résultats à la semaine 52 (RADO*) d'une étude contrôlée par agent actif comparant la dapagliflozine au glipizide en traitement d'appoint à la metformine

Paramètre d'efficacité	Dapagliflozine + Metformine N = 400 [†]	Glipizide + Metformine [†] N=401 [†]
Taux HbA1c (%)		
Valeur de départ (moyenne)	7,69	7,74
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	- 0,52	- 0,52
Écart par rapport au glipizide + metformine (moyenne (IC à 95 %))	0,00 [¶] (- 0,11, 0,11)	
Poids corporel (kg)		
Valeur de départ (moyenne)	88,44	87,60
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	- 3,22	1,44
Écart par rapport au Glipizide + Metformine (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	- 4,65 [§] (- 5,14, - 4,17)	

* RADO : report en aval de la dernière observation.

[†] Patients répartis au hasard et traités chez qui l'efficacité a été évaluée au départ et au moins une fois par la suite.

[‡] Moyennes des moindres carrés corrigées pour la valeur de départ.

[§] Valeur $p < 0,0001$.

[¶] Non inférieur au glipizide + metformine.

Ajout à une sulfonylurée en traitement d'association (Étude 4)

Des patients atteints de diabète de type 2 et dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA1c $\geq 7\%$ et $\leq 10\%$) ont été répartis au hasard dans le cadre d'une étude à double insu et contrôlée par placebo de 24 semaines visant à évaluer la dapagliflozine en association avec le glimépiride (une sulfonylurée). Les patients qui avaient reçu au moins la moitié de la dose maximale recommandée de glimépiride en monothérapie (4 mg) pendant une période préliminaire d'au moins 8 semaines ont été répartis au hasard pour recevoir de la dapagliflozine à 2,5 mg, la dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg ou un placebo, en plus du glimépiride à 4 mg par jour. La réduction de la dose de glimépiride à 2 mg ou à 0 mg était permise en cas d'hypoglycémie au cours de la période de traitement ; aucune augmentation de la dose de glimépiride n'était autorisée.

Comme l'indique le tableau 15, le traitement par la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg en

association avec le glimépiride a entraîné des réductions significatives du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun, de la glycémie postprandiale après deux heures et du poids corporel comparativement au placebo associé au glimépiride à la semaine 24 et se sont maintenues à long terme.

Tableau 15 Résultats d'une étude contrôlée par placebo de 24 semaines (RADO*) sur la dapagliflozine en association avec une sulfonylurée (glimépiride)

Paramètre d'efficacité	Dapagliflozine 5 mg + Glimépiride N = 142 [†]	Dapagliflozine 10 mg + Glimépiride N = 151 [†]	Placebo + Glimépiride N = 145 [†]
Taux d'HbA1c (%)			
Valeur moyenne au départ	8,12	8,07	8,15
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	- 0,63	- 0,82	- 0,13
Écart par rapport au placebo + glimépiride (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	- 0,49 [§] (- 0,67, - 0,32)	- 0,68 [§] (- 0,86, - 0,51)	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA1c < 7 % ajusté par rapport au départ	30,3 [§]	31,7 [§]	13,0
Glycémie à jeun (mmol/L)			
Valeur moyenne au départ	9,7	9,6	9,6
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	- 1,2	- 1,6	- 0,1
Écart par rapport au placebo + glimépiride (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	- 1,1 [§] (- 1,5, - 0,7)	- 1,5 [§] (- 1,9, - 1,1)	
Glycémie postprandiale après 2 heures [¶] (mmol/L)			
Valeur moyenne au départ	17,9	18,3	18,0
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	- 3,0	- 3,4	- 0,6
Écart par rapport au placebo + glimépiride	- 2,4 [§]	- 2,7 [§]	

(moyenne ajustée [†]) (IC à 95 %)	(- 3,2, - 1,5)	(- 3,6, - 1,9)	
Poids corporel (kg)			
Valeur moyenne au départ	81,00	80,56	80,94
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [†])	- 1,56	- 2,26	- 0,72
Écart par rapport au placebo + glimépiride (moyenne ajustée [†]) (IC à 95 %)	- 0,84 ^{§§} (- 1,47, - 0,21)	- 1,54 [§] (- 2,17, - 0,92)	

* RADO : report en aval de la dernière observation (avant le médicament de secours pour les patients qui en ont reçu).

† Patients répartis au hasard et traités chez qui l'efficacité a été évaluée au départ et au moins une fois par la suite.

‡ Moyennes des moindres carrés corrigées pour la valeur de départ.

§ Valeur $p < 0,0001$ p/r au placebo.

§§ Valeur $p < 0,0091$ p/r au placebo.

¶ Glycémie postprandiale après deux heures en réponse à une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (75 g de glucose).

Ajout à la metformine et à une sulfonylurée en traitement d'association (Étude 5)

Des patients atteints de diabète de type 2 et dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA1c $\geq 7\%$ et $\leq 10,5\%$) ont participé à une étude à double insu et contrôlée par placebo de 24 semaines visant à évaluer la dapagliflozine en association avec la metformine et une sulfonylurée. Des patients qui recevaient une dose stable de metformine (préparation à libération immédiate ou prolongée) de ≥ 1500 mg/jour plus la dose maximale tolérée, qui devait être au moins la moitié de la dose maximale, d'une sulfonylurée pendant au moins 8 semaines avant le recrutement ont été répartis au hasard pour recevoir la dapagliflozine à 10 mg ou un placebo après une période préliminaire de 8 semaines sous placebo. L'ajustement de la dose de dapagliflozine ou de metformine n'était pas permis durant la période de traitement de 24 semaines. La réduction de la dose de sulfonylurée était permise pour prévenir l'hypoglycémie durant la période de traitement; aucune augmentation de la dose de sulfonylurée n'était autorisée.

Comme l'indique le tableau 16, le traitement par la dapagliflozine à 10 mg en association avec la metformine et une sulfonylurée a procuré des réductions significatives du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun et du poids corporel comparativement au placebo à la semaine 24, qui se sont

maintenues à long terme. À la semaine 8, des variations statistiquement significatives de la tension artérielle systolique (TAS, mm Hg) de -4,0 et de -0,3 ont été observées sous dapagliflozine à 10 mg et sous placebo, respectivement ($p < 0,05$) par rapport aux valeurs initiales.

Tableau 16 Résultats d'une étude contrôlée par placebo de 24 semaines (RADO) sur la dapagliflozine en association avec la metformine et une sulfonylurée

Paramètre d'efficacité	Dapagliflozine 10 mg + Metformine + Sulfonylurée N = 108 [†]	Placebo + Metformine + Sulfonylurée N = 108 [†]
Taux d'HbA1c (%)		
Valeur moyenne au départ	8,08	8,24
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée ^{‡,††})	- 0,86	-0,17
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée ^{‡,††}) (IC à 95 %)	- 0,69 [§] (- 0,89, - 0,49)	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA1c < 7 % ajusté par rapport au départ	31,8 [§]	11,1
Glycémie à jeun (mmol/L)		
Valeur moyenne au départ	9,3	10,0
Variation par rapport au départ à la semaine 24 (moyenne [‡] ajustée)	- 1,9	- 0,04
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	- 1,86 [§] (- 2,4, - 1,3)	
Poids corporel (kg)		
Valeur moyenne au départ	88,57	90,07
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	- 2,65	- 0,58
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	- 2,07 [§] (- 2,79, - 1,35)	

* RADO : report en aval de la dernière observation (avant le médicament de secours pour les patients qui en ont reçu).

† Patients répartis au hasard et traités chez qui l'efficacité a été évaluée au départ et au moins une fois par la suite.

‡ Moyennes de moindres carrés corrigées pour la valeur de départ selon un modèle d'analyse

de la covariance.

Moyennes des moindres carrés corrigées pour la valeur de départ selon un modèle longitudinal de mesures répétées.

§ Valeur $p < 0,0001$ p/r au placebo.

Ajout à la sitagliptine seule en traitement d'association ou en association à la metformine (Étude 6)

2Au total, 452 patients atteints de diabète de type 2 et dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA1c $\geq 7\%$ et $\leq 10\%$ à la randomisation), qui n'avaient pas reçu de traitement antérieur ou qui avaient été traités à l'admission avec la metformine ou la sitagliptine seule ou en association, ont participé à une étude contrôlée par placebo de 24 semaines suivie d'une période de prolongation de 24 semaines.

Les patients ont été stratifiés selon leur utilisation de metformine comme traitement de fond (≥ 1500 mg/jour) et ont été répartis au hasard dans chaque strate pour recevoir la dapagliflozine à 10 mg et la sitagliptine à 100 mg une fois par jour ou un placebo et la sitagliptine à 100 mg une fois par jour. On a procédé à une analyse des paramètres d'évaluation pour la dapagliflozine à 10 mg comparativement au placebo pour le groupe complet de l'étude (sitagliptine avec et sans metformine) et pour chaque strate (sitagliptine seule ou sitagliptine avec metformine).

Comme l'indique le tableau 17, le traitement par la dapagliflozine à 10 mg pour le groupe complet de l'étude (sitagliptine avec et sans metformine) et pour chaque strate (sitagliptine seule ou sitagliptine avec metformine) a procuré des réductions statistiquement significatives ($p < 0,0001$) du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun et du poids corporel comparativement au placebo à la semaine 24.

Tableau 17 Résultats d'une étude contrôlée par placebo de 24 semaines (RADO*) sur la dapagliflozine en association avec la sitagliptine avec ou sans metformine (ensemble intégral des données et strate avec ou sans metformine)

Paramètre d'efficacité	Dapagliflozine 10 mg + Sitagliptine + ou -Met N	Placebo + Sitagliptine + ou -Met N = 224 [†]	Dapagliflozine 10 mg + Sitagliptine N = 110 [†]	Placebo + Sitagliptine N = 111 [†]	Dapagliflozine 10 mg + Sitagliptine +Met N = 113 [†]	Placebo + Sitagliptine +Met N =
Taux d'HbA1c (%)	N = 223	N = 223	N = 110	N = 110	N = 113	N = 113
Valeur moyenne au départ	7,90	7,97	7,99	8,07	7,80	7,87

Paramètre d'efficacité	Dapagliflozine 10 mg + Sitagliptine + ou -Met N	Placebo + Sitagliptine + ou -Met N = 224[†]	Dapagliflozine 10 mg + Sitagliptine N = 110[†]	Placebo + Sitagliptine N = 111[†]	Dapagliflozine 10 mg + Sitagliptine +Met N = 113[†]	Placebo + Sitagliptine +Met N =
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	- 0,45	0,04	- 0,47	0,10	- 0,43	- 0,02
Écart par rapport au placebo (moyenne (IC à 95 %))	- 0,48 [§] (- 0,62, - 0,34)		- 0,56 [§] (- 0,79, - 0,34)		- 0,40 [§] (- 0,58, - 0,23)	
Glycémie à jeun (mmol/L)	N = 222	N = 222	N = 110	N = 110	N = 112	N = 112
Valeur moyenne au départ	8,97	9,05	8,73	8,96	9,21	9,14
Variation par rapport au départ à la semaine 24 (moyenne ajustée [‡])	- 1,34	0,21	- 1,22	0,26	- 1,45	0,17
Écart par rapport au Placebo (moyenne ajustée [‡])	- 1,55 [§] (- 1,91, - 1,19)		- 1,47 [§] (- 2,01, - 0,94)		- 1,62 [§] (- 2,11, - 1,13)	
Poids corporel (kg)	N = 223	N = 224	N = 110	N = 111	N = 113	N = 113

Paramètre d'efficacité	Dapagliflozine 10 mg + Sitagliptine + ou –Met N	Placebo + Sitagliptine + ou –Met N = 224 [†]	Dapagliflozine 10 mg + Sitagliptine N = 110 [†]	Placebo + Sitagliptine N = 111 [†]	Dapagliflozine 10 mg + Sitagliptine +Met N = 113 [†]	Placebo + Sitagliptine +Met N =
Valeur moyenne au départ	91,02	89,23	88,01	84,20	93,95	94,17– 0,47
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	– 2,14	– 0,26	– 1,91	– 0,06	– 2,35	
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	– 1,89 [§] (– 2,37, – 1,40)		– 1,85 [§] (– 2,47, – 1,23)		– 1,87 (– 2,61, – 1,13)	

* RADO : report en aval de la dernière observation (avant le médicament de secours pour les patients qui en ont reçu).

† Patients répartis au hasard et traités chez qui l'efficacité a été évaluée au départ et au moins une fois par la suite.

‡ Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.

§ Valeur p < 0,0001 p/r au placebo.

Ajout à l'insuline en traitement d'association (Étude 7)

Des patients atteints de diabète type 2 dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA1c $\geq 7,5\%$ et $\leq 10,5\%$) ont été répartis au hasard dans le cadre d'une étude à double insu et contrôlée par placebo de 24 semaines visant à évaluer la dapagliflozine en traitement d'appoint à l'insuline. Les patients qui suivaient une insulinothérapie stable depuis au moins 8 semaines, avec une dose moyenne d'insuline injectable d'au moins 30 UI par jour, et qui recevaient au maximum deux antidiabétiques oraux ont été répartis au hasard après avoir participé à une période de recrutement de 2 semaines pour recevoir de la dapagliflozine à 2,5 mg, la dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg ou un placebo en plus de la dose d'insuline et des autres antidiabétiques oraux qu'ils recevaient, le cas échéant. Les patients ont été stratifiés selon la présence ou l'absence de traitement de fond par des antidiabétiques oraux. L'augmentation ou la diminution de la dose d'insuline n'était permise que pendant la phase de traitement chez les patients qui n'atteignaient

pas des objectifs glycémiques précis. Les sujets prenant de la metformine devaient recevoir ≥ 1500 mg/jour.

Dans cette étude, 50 % des patients (n = 392) recevaient de l'insuline en monothérapie au départ, tandis que 50 % recevaient un ou deux antidiabétiques oraux en plus de l'insuline. De ces derniers, 80 % (n = 319) recevaient déjà de l'insuline et de la metformine en bithérapie comme traitement de fond. Le nombre de patients recevant d'autres associations d'antidiabétiques oraux était insuffisant aux fins d'évaluation. Par conséquent, l'utilisation avec des associations d'antidiabétiques oraux autres que la metformine seule n'est pas indiquée. Dans l'ensemble de l'échantillon de patients, 48 % prenaient de l'insuline à doses variables et de l'insuline basale, 35 % prenaient de l'insuline à doses variables seulement et 17 % prenaient de l'insuline basale. Environ 88 % des patients se sont rendus au terme de 24 semaines. À la semaine 24, la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg avait entraîné une réduction significative du taux d'HbA1c et de la dose moyenne d'insuline ainsi qu'une réduction significative du poids corporel, comparativement au placebo (tableau 18) ; l'effet de la dapagliflozine sur le taux d'HbA1c était semblable chez les patients des deux strates.

Tableau 18 Résultats de l'étude contrôlée par placebo de 24 semaines (RADO*) sur la dapagliflozine en association avec de l'insuline avec ou sans un maximum de deux antidiabétiques oraux^{§§}

Paramètre d'efficacité	Dapagliflozine 5 mg + Insuline N = 211 [†]	Dapagliflozine 10 mg + Insuline N = 194 [†]	Placebo + Insuline N = 193 [†]
Taux d'HbA1c (%)			
Valeur moyenne au départ	8,61	8,58	8,46
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	- 0,82	- 0,90	- 0,30
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	- 0,52 [§] (- 0,66, - 0,38)	- 0,60 [§] (- 0,74, - 0,45)	
Glycémie à jeun (mmol/L)			
Valeur moyenne au départ	10,3	9,6	9,4
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	- 1,0	- 1,2	0,2
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	- 1,2 (- 1,7, - 0,7)	- 1,4 [§] (- 1,9, - 0,9)	

Poids corporel (kg)			
Valeur moyenne au départ	93,20	94,63	94,21
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [†])	- 0,98	- 1,67	0,02
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	- 1,00 [§] (- 1,50, - 0,50)	- 1,68 [§] (- 2,19, - 1,18)	

* RADO : report en aval de la dernière observation (avant le médicament de secours pour les patients qui en ont reçu).

† Patients répartis au hasard et traités chez qui l'efficacité a été évaluée au départ et au moins une fois par la suite.

‡ Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.

§ Valeur p < 0,0001 p/r au placebo.

§§ L'utilisation avec des associations d'antidiabétiques oraux autres que la metformine seule n'est pas indiquée.

Épisodes cardiovasculaires chez des patients atteints de diabète de type 2

DECLARE-TIMI 68 (Étude 8)

L'étude DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) était une étude clinique internationale, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et dictée par les événements visant à évaluer l'effet de la dapagliflozine par rapport à celui du placebo sur les issues CV lorsqu'ils sont ajoutés au traitement de fond actuel chez des patients atteints de diabète de type 2 et présentant des facteurs de risque CV ou une maladie CV établie. L'évaluation devait se faire en deux étapes. Premièrement, on a mesuré la non- infériorité entre la dapagliflozine et le placebo en rapport avec le principal critère d'évaluation de l'innocuité composé des décès d'origine CV, des cas d'infarctus du myocarde (IM) et des cas d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, qui sont appelés des événements cardiovasculaires majeurs (ECVM). Si une non-infériorité en rapport avec les ECVM était démontrée, l'étude testait ensuite en parallèle la supériorité en rapport avec les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité, soit les ECVM et le critère composé des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des décès d'origine cardiovasculaire².

Tous les patients étaient atteints de diabète de type 2 et présentaient soit plusieurs facteurs de risque (au moins deux autres facteurs de risque CV [être âgé de ≥ 55 ans chez les hommes ou de

²Selon l'évaluation médicale (incluant la plausibilité biologique/le mode d'action) des manifestations indésirables rapportées chez < 2 % des sujets dans l'ensemble de données groupées de 12 études contrôlées par placebo.

≥ 60 ans chez les femmes, et au moins un parmi les suivants : dyslipidémie, hypertension ou tabagisme actuel]) sans n'avoir jamais subi d'événement CV au départ (prévention primaire), soit une maladie CV établie (prévention secondaire). L'étude DECLARE-TIMI 58 a été conçue de manière à assurer l'inclusion d'un large éventail de patients. Les traitements concomitants pour le diabète et l'athérosclérose pouvaient être ajustés à la discrétion des chercheurs, conformément à la norme de soins pour ces maladies.

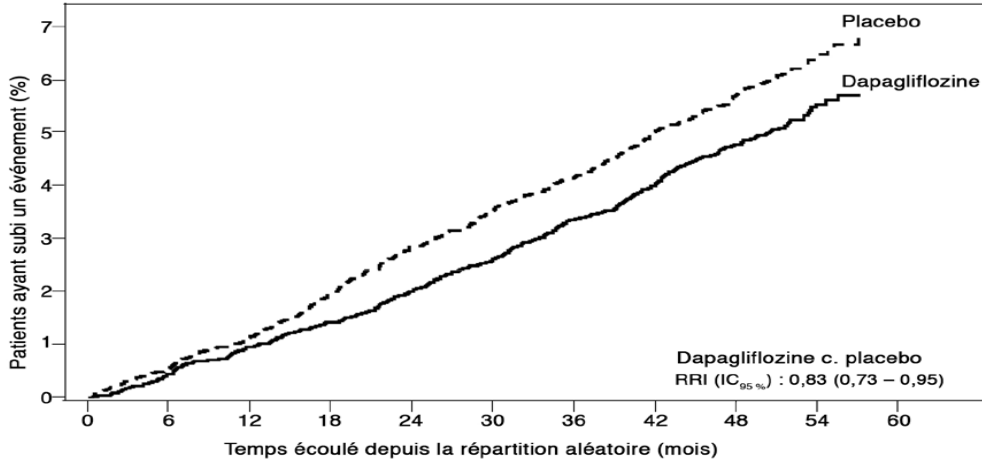
Sur 17 160 patients répartis au hasard, 10 186 (59,4 %) n'avaient pas de maladie CV établie et 6974 (40,6 %) en avaient une. Au total, 8582 patients ont été répartis au hasard pour recevoir la dapagliflozine à 10 mg et 8578, un placebo ; les patients ont été suivis pendant une période moyenne de 4,1 ans. Dans l'étude, 98,5 % des sujets ont participé à celle-ci jusqu'à la fin, le statut vital de 99,3 % des sujets était connu, et 13 181 sujets (76,8 %) prenaient toujours le médicament à l'étude à la fin de celle-ci.

L'âge moyen des patients de l'étude était de 63,9 ans, 37,4 % étaient des femmes, 79,6 % étaient de race blanche, 3,5 % de race noire ou afro-américaine et 13,4 % étaient d'origine asiatique. Environ 46 % des patients traités par la dapagliflozine étaient âgés de 65 ans ou plus et 6,3 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Au total, 22,4 % étaient atteints de diabète depuis ≤ 5 ans et la durée moyenne du diabète était de 11,9 ans. Le taux moyen d'HbA1c était de 8,3 % et l'IMC moyen se montait à 32,0 kg/m². Au départ, 10,0 % des patients avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque. Le TFGe moyen était de 85,2 mL/min/1,73 m², 7,4 % des patients avaient un TFGe < 60 mL/min/1,73 m² et 45,1 % avaient un TFGe ≥ 60 à < 90 mL/min/1,73 m². Au départ, 30,3 % des patients présentaient une microalbuminurie ou une macroalbuminurie (rapport albumine/créatinine urinaire ≥ 30 à ≤ 300 mg/g ou > 300 mg/g, respectivement). La plupart des patients (98,1 %) prenaient un ou plusieurs antidiabétiques au départ. Au total, 82,0 % des patients étaient traités par la metformine, 40,9 % par l'insuline, 42,7 % par une sulfonurée, 16,8 % par un inhibiteur de la DPP-4 et 4,4 % par un agoniste des récepteurs du GLP-1. Environ 81,3 % des patients étaient traités par des inhibiteurs de l'ECA ou des ARA, 75,0 % par des statines, 61,1 % par des antiplaquettaires, 55,5 % par l'acide acétylsalicylique, 52,6 % par des bêtabloquants, 34,9 % par des bloqueurs des canaux calciques, 22,0 % par des diurétiques thiazidiques et 10,5 % par des diurétiques de l'anse.

Les résultats ont montré l'innocuité de la dapagliflozine sur le plan CV (évaluée selon une marge de non-infériorité de 1,3 par rapport au placebo pour le critère composé de décès d'origine CV, d'IM ou d'AVC ischémique [ECVM]; test unilatéral, $p < 0,001$).

La dapagliflozine s'est révélée supérieure au placebo dans la réduction de la fréquence du principal critère d'évaluation composé des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des décès d'origine CV, correspondant à une réduction de 17 % du risque (RRI : 0,83 [IC à 95 % : 0,73; 0,95]; $p = 0,005$) (figure 1). Les analyses des composants individuels de ce critère indiquent que la différence dans l'effet du traitement était due aux hospitalisations pour insuffisance cardiaque (RRI : 0,73 [IC à 95 % : 0,61; 0,88]) et qu'il n'y avait pas de différence claire dans les décès d'origine CV (RRI : 0,98 [IC à 95 % : 0,82; 1,17]) (figure 2).

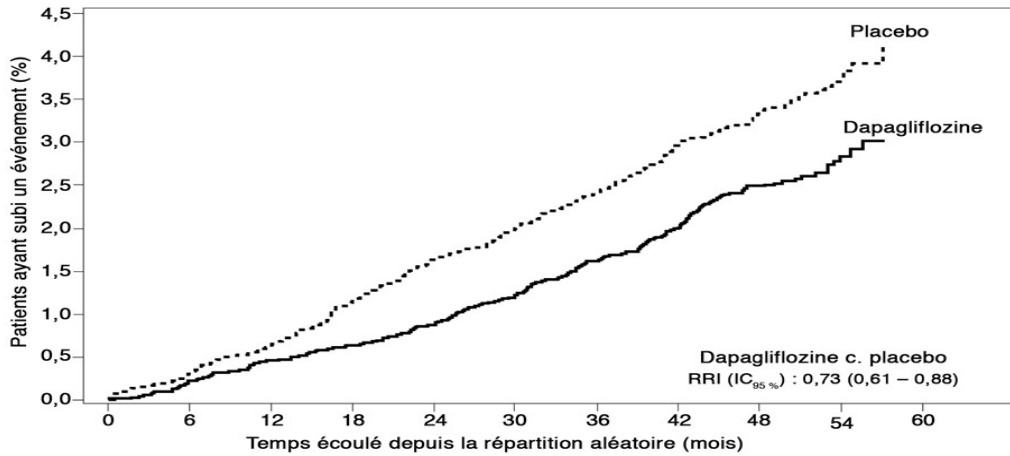
Figure 1 Temps écoulé avant la survenue d'un premier événement du critère composé des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des décès d'origine cardiovasculaire dans l'étude DECLARE-TIMI 58



Patients à risque		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Dapagliflozine :	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626		
Placebo :	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573		

Le terme Patients à risque signifie le nombre de patients à risque au début de la période. IC = intervalle de confiance, RRI = rapport des risques instantanés.

Figure 2 Temps écoulé avant la survenue de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'étude DECLARE-TIMI 58

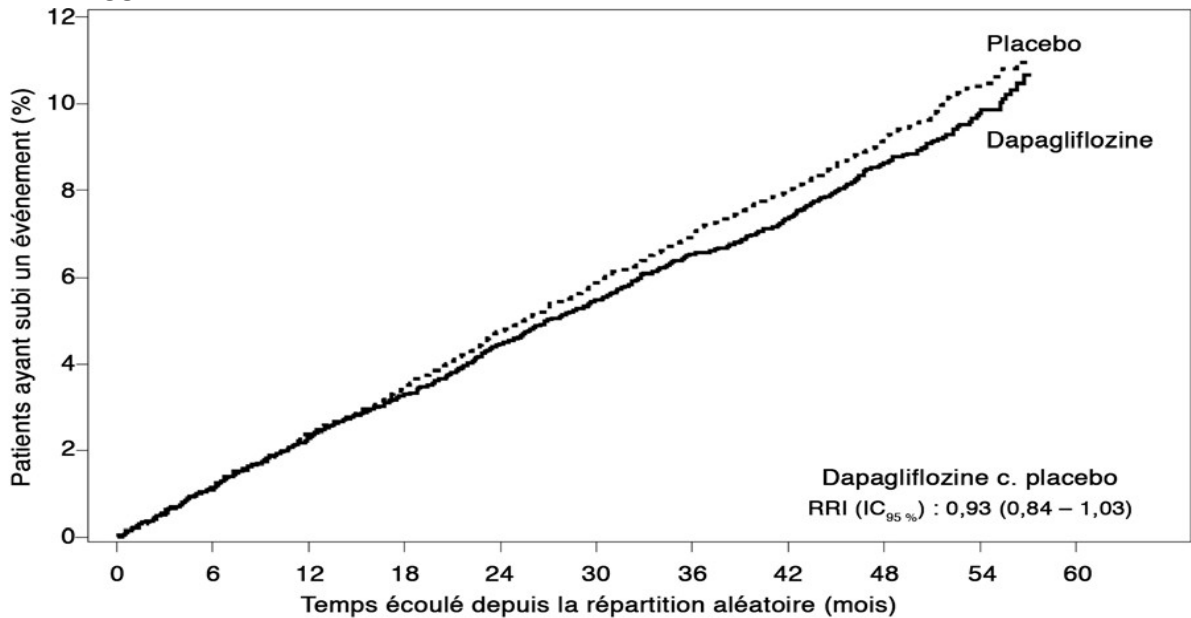


Patients à risque		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Dapagliflozine :	8582	8509	8403	8315	8218	8101	7965	7489	5439	1626		
Placebo :	8578	8482	8380	8256	8121	7998	7874	7360	5358	1572		

Le terme Patients à risque signifie le nombre de patients à risque au début de la période. IC = intervalle de confiance, RRI = rapport des risques instantanés.

La supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo n'a pas été démontrée pour les ECVM (RRI = 0,93 [IC à 95 % : 0,84 ; 1,03] ; p = 0,172) (figure 3, tableau 19). Les analyses des composants individuels des ECVM indiquent que la fréquence des IM était numériquement plus faible dans le groupe sous dapagliflozine que dans le groupe sous placebo (RRI = 0,89 [IC à 95 % : 0,77 ; 1,01]), sans aucune différence claire observée pour les décès d'origine CV ou les AVC ischémiques.

Figure 3 Temps écoulé avant la survenue d'un premier ECVM dans l'étude DECLARE-TIMI 58



Patients à risque

Dapagliflozine :	8582	8466	8303	8166	8017	7873	7780	7237	5225	1548
Placebo :	8578	8433	8281	8129	7969	7805	7649	7137	5158	1501

Le terme Patients à risque signifie le nombre de patients à risque au début de la période. IC = intervalle de confiance, RRI = rapport des risques instantanés.

Étant donné que les ECVM n'étaient pas statistiquement significatifs, les critères d'évaluation secondaires rénaux composés (temps écoulé avant la survenue de la première diminution du TFGe confirmée et soutenue, néphropathie terminale, décès d'origine rénale ou CV) et la mortalité toutes causes confondues n'ont pas été inclus dans les analyses de confirmation.

Tableau 19 Effets du traitement sur les critères d'évaluation composés* et leurs composants dans l'étude DECLARE

Paramètre d'efficacité	Patients ayant subi un événement, n (%)			
	Dapagliflozine 10 mg N = 8582	Placebo N = 8578	RRI (IC à 95 %) [†]	Valeur p [‡]
Critère composé : Hospitalisation pour IC, décès d'origine CV	417 (4,9)	496 (5,8)	0,83 (0,73, 0,95)	0,005
Hospitalisation pour IC [§]	212 (2,5)	286 (3,3)	0,73 (0,61, 0,88)	< 0,001
Décès d'origine CV [§]	245 (2,9)	249 (2,9)	0,98 (0,82, 1,17)	0,830
Critère composé : décès d'origine CV, IM ou AVC	756 (8,8)	803 (9,4)	0,93 (0,84, 1,03)	0,172
Décès d'origine CV [§]	245 (2,9)	249 (2,9)	0,98 (0,82, 1,17)	0,830
Infarctus du myocarde [§]	393 (4,6)	441 (5,1)	0,89 (0,77, 1,01)	0,080
AVC ischémique [§]	235 (2,7)	231 (2,7)	1,01 (0,84, 1,21)	0,916
Critère d'évaluation rénal composé ^{§§}	370 (4,3)	480 (5,6)	0,76 (0,67, 0,87)	
Mortalité toutes causes confondues	529 (6,2)	570 (6,6)	0,93 (0,82, 1,04)	

AVC = accident vasculaire cérébral ; CV = cardiovasculaire ; hospitalisation pour IC = hospitalisation pour insuffisance cardiaque ; IC à 95 % = intervalle de confiance à 95 % ; IM = infarctus du myocarde ; n = nombre de patients ; RRI = rapport des risques instantanés ; TFGe = débit de filtration glomérulaire estimé.

* Ensemble d'analyse intégral.

[†] Le RRI, l'IC et les valeurs p pour chaque paramètre d'efficacité calculés au moyen d'un modèle de risques proportionnels de Cox (test de Wald) évaluant le temps écoulé avant la survenue d'un premier événement, stratifié selon la valeur initiale du risque CV et la présence ou l'absence d'hématurie. Les modalités de traitement étaient prises en compte dans ce modèle.

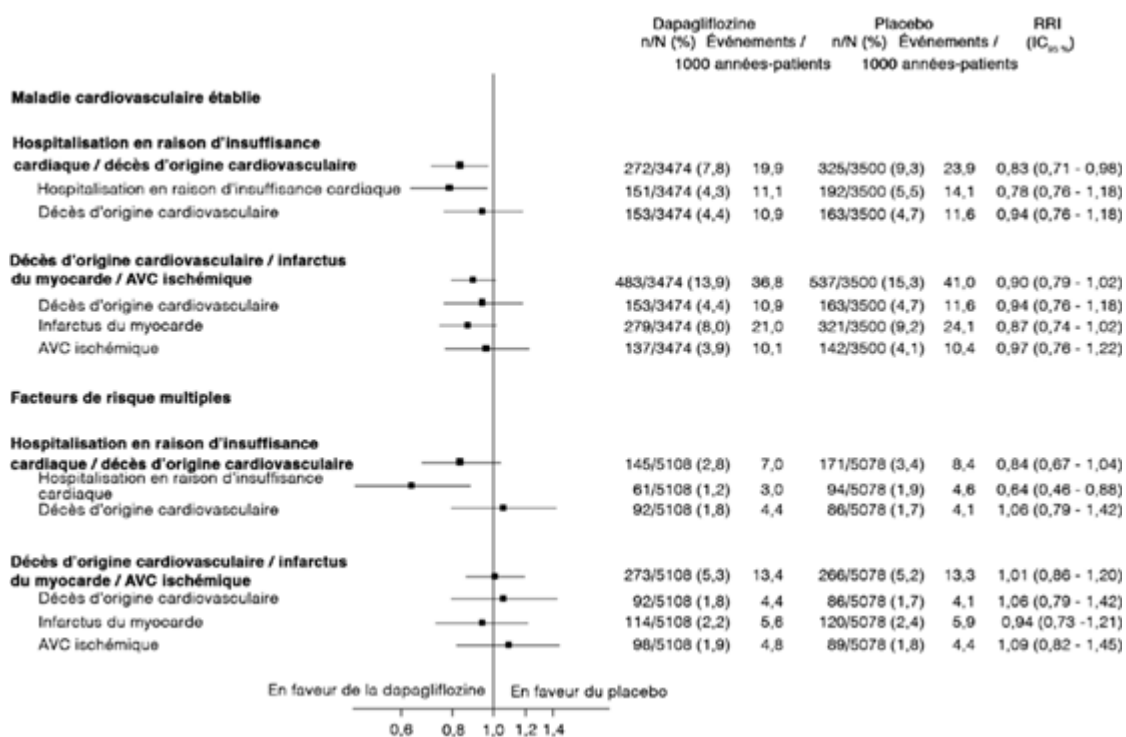
[‡] La supériorité par rapport au placebo à l'égard de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou du décès d'origine CV et la supériorité par rapport au placebo à l'égard des ECVM ont été vérifiées en parallèle à la suite de la procédure de test fermé au niveau $\alpha = 0,0231$ (valeur bilatérale). Étant donné que le critère composé de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et du décès d'origine CV était statistiquement significatif, la valeur α complète a été reprise pour vérifier les ECVM au niveau $\alpha = 0,0462$ (valeur bilatérale). Étant donné que les ECVM n'étaient pas statistiquement significatifs, les critères d'évaluation secondaires rénaux composés et la mortalité toutes causes confondues n'ont pas été inclus dans les analyses de confirmation.

⁵ Les composants des critères d'évaluation composés étaient des variables exploratoires.

^{5§} Diminution confirmée et soutenue de ≥ 40 % du TFGe jusqu'à < 60 mL/min/1,73 m², néphropathie terminale (dialyse ≥ 90 jours ou transplantation rénale, diminution confirmée et soutenue du TFGe < 15 mL/min/1,73 m²), décès d'origine rénale ou CV.

Les patients de l'étude DECLARE-TIMI 58 ont été stratifiés selon la catégorie de risque CV (facteurs de risque CV ou maladie CV établie). Le bienfait de la dapagliflozine par rapport au placebo dans la réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été observé chez des patients atteints ou non d'une maladie CV établie (figure 4) et ce bienfait a également été observé dans les principaux sous- groupes formés selon l'âge (> 65 ans et ≥ 65 ans, et < 75 ans et ≥ 75 ans), le sexe, la fonction rénale (TFGe) et la région. On observe une tendance associée à un effet de la dapagliflozine sur les ECVm chez les patients présentant une maladie CV établie au départ et à des résultats neutres chez les patients ayant des facteurs de risque CV (figure 4).

Figure 4 Issues cardiovasculaires chez les patients atteints ou non d'une maladie CV établie dans l'étude DECLARE-TIMI 58



Le temps écoulé avant la survenue d'un premier événement a été analysé au moyen d'un modèle de risques proportionnels de Cox.

IC = intervalle de confiance.

Autres études menées chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique

Utilisation chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale

Insuffisance rénale légère (TFGe ≥ 60 à < 90 mL/min/1,73 m²) : L'efficacité a été évaluée dans une analyse groupée de neuf études cliniques regroupant 2226 patients atteints d'insuffisance rénale légère. La variation moyenne du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ et la réduction moyenne du taux d'HbA_{1c} corrigée selon le placebo à 24 semaines étaient de -1,03 % et -0,54 %, respectivement, pour la dapagliflozine à 5 mg (n = 545) et de -1,03 % et -0,54 %, respectivement, pour la dapagliflozine à 10 mg (n = 562). Le profil d'innocuité des patients atteints d'insuffisance rénale légère est semblable à celui de la population générale.

L'efficacité de la dapagliflozine a été évaluée dans deux études menées expressément auprès de patients atteints d'insuffisance rénale modérée et dans une analyse de données groupées.

Insuffisance rénale modérée – Néphropathie chronique de stade 3A (TFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m²) : L'efficacité de la dapagliflozine a été évaluée dans une étude menée expressément auprès de patients diabétiques ayant un TFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m² et dont l'équilibre glycémique était inadéquat. Dans un essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, un total de 321 patients adultes atteints de diabète de type 2 et présentant un TFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m² (insuffisance rénale modérée – sous-groupe présentant une néphropathie chronique de stade 3A), dont l'équilibre glycémique était inadéquat, ont été traités par la dapagliflozine à 10 mg ou ont reçu un placebo. À la semaine 24, la dapagliflozine à 10 mg (n = 159) a entraîné des réductions statistiquement significatives du taux d'HbA_{1c} et du poids corporel, comparativement au placebo (n = 161) (tableau 20).

Tableau 20 Résultats de l'étude contrôlée par placebo de 24 semaines sur le traitement par la dapagliflozine réalisée auprès de patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale modérée (néphropathie chronique de stade 3A, TFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m²)

Paramètre d'efficacité	Dapagliflozine 10 mg N = 159	Placebo N = 161
Taux d'HbA_{1c} (%)		
Valeur moyenne au départ	8,35	8,03
Variation par rapport au départ (moyenne-0,37 [§] ajustée*)		-0,03
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée*) (IC à 95 %)	-0,34 [§] (-0,53, -0,15)	
Poids corporel (kg)		
Valeur moyenne au départ	92,51	88,30
% de variation par rapport au départ (moyenne ajustée*)	-3,42 [§]	-2,02
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée*) (IC à 95 %)	-1,43 [§] (-2,15, -0,69)	

* Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.

§ Valeur $p < 0,001$.

Insuffisance rénale modérée (TFGe ≥ 30 à < 60 mL/min/1,73 m²) : L'efficacité de la dapagliflozine a été évaluée dans une étude menée auprès de 252 patients diabétiques ayant un TFGe ≥ 30 à < 60 mL/min/1,73 m². Le traitement par la dapagliflozine n'a pas procuré une variation significative du taux d'HbA_{1c} corrigée selon le placebo dans l'ensemble de la population à l'étude à 24 semaines. Dans une analyse additionnelle du sous-groupe présentant une néphropathie chronique de stade 3A (TFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,3 m²), la dapagliflozine à 5 mg (n = 35) a entraîné une variation moyenne du taux d'HbA_{1c} corrigée selon le placebo à 24 semaines de -0,37 % (IC à 95 % : -0,83; 0,10) et la dapagliflozine à 10 mg (n = 32) a entraîné une variation moyenne du taux d'HbA_{1c} corrigée selon le placebo à 24 semaines de -0,33 % (IC à 95 % : -0,80; 0,14).

L'efficacité chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée a été évaluée dans une analyse groupée de neuf études cliniques (366 patients, dont 87 % avaient un TFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m²) ; cet ensemble ne comprenait pas les deux études menées expressément auprès de patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale modérée. La variation moyenne du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ et la réduction moyenne du taux d'HbA_{1c} corrigée selon le placebo à 24 semaines étaient respectivement de -0,71 % (IC à 95 % : -0,89 ; -0,53) et de -0,23 % (IC à 95 % : -0,47 ; 0,02) pour la dapagliflozine à 5 mg (n = 102) et de -0,87 % (IC à 95 % : -1,07 ; -0,68) et de -0,39 % (IC à 95 % : -0,65 ; -0,14) pour la dapagliflozine à 10 mg (n = 85).

Utilisation chez des patients atteints de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires

Dans deux études contrôlées par placebo de 24 semaines suivies d'une période de prolongation de 80 semaines, 1876 patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire ont été répartis au hasard pour recevoir la dapagliflozine à 10 mg (n = 935) ou un placebo (n = 941).

Les patients présentaient une maladie cardiovasculaire établie et un équilibre glycémique inadéquat (taux d'HbA_{1c} $\geq 7,0$ % et $\leq 10,0$ %), malgré un traitement stable par des antidiabétiques oraux et/ou de l'insuline. Quatre-vingt-seize pour cent des patients traités par la dapagliflozine à 10 mg étaient atteints d'hypertension au départ et les événements CV admissibles les plus fréquents étaient la coronaropathie (76 %) et l'AVC (20 %). Environ 19 % des patients ont reçu des diurétiques de l'anse pendant les études et 14 % présentaient une insuffisance cardiaque congestive (classe III de la NYHA chez 1 %). Environ 37 % des patients ont reçu de la metformine et un antidiabétique oral additionnel (sulfonylurée, thiazolidinedione, inhibiteur de la DPP-4 ou autre antidiabétique oral avec ou sans insuline au début de l'étude), 38 % ont reçu de l'insuline et au moins un antidiabétique oral et 18 % ont reçu de l'insuline seule.

Dans les deux études, à la semaine 24, la dapagliflozine à 10 mg a produit une amélioration significative du taux d'HbA_{1c} comparativement au placebo (tableau 21). Des réductions

significatives du poids corporel et de la TAS en position assise ont également été observées chez les patients traités par la dapagliflozine à 10 mg comparativement au placebo. Dans les deux études, les réductions du taux d'HbA1c et du poids corporel se sont généralement maintenues jusqu'aux semaines 52 et 104.

Tableau 21 Résultats à la semaine 24 (RADO*) de deux études contrôlées par placebo comparant la dapagliflozine à un placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire

Paramètre d'efficacité	Étude 8 (D1690C00018)		Étude 9 (D1690C00019)	
	Dapagliflozine 10 mg + traitement habituel N = 455 [†]	Placebo + traitement habituel N = 459 [†]	Dapagliflozine 10 mg + traitement habituel N = 480 [†]	Placebo + traitement habituel N = 482 [†]
Taux d'HbA1c (%)				
Valeur moyenne au départ	8,18	8,08	8,04	8,07
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	- 0,38	0,08	- 0,33	0,07
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡])(IC à 95 %)	- 0,46 [§] (- 0,56,-0,37)		- 0,40 [§] (- 0,50, - 0,30)	
Poids corporel (kg)				
Valeur moyenne au départ	92,63	93,59	94,53	93,22
Variation par rapport au départ (valeur ajustée en % [‡])	- 2,56	- 0,30	- 2,53	- 0,61
Écart par rapport au placebo (valeur ajustée en % [‡]) (IC à 95 %)	- 2,27 [§] (- 2,64, - 1,89)		- 1,93 [§] (- 2,31, - 1,54)	

* RADO : report en aval de la dernière observation.

[†] Patients répartis au hasard et traités chez qui l'efficacité a été évaluée au départ et au moins une fois par la suite.

[‡] Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.

[§] Valeur p < 0,0001.

Tension artérielle

À la semaine 24, dans 11 études cliniques, le traitement par la dapagliflozine à 10 mg a réduit la tension artérielle systolique corrigée selon le placebo en moyenne de -1,3 à -5,3 mm Hg par rapport au départ dans toutes les études portant sur la monothérapie et toutes les études contrôlées par placebo sur les traitements d'association.

Densité minérale osseuse et composition corporelle des patients atteints de diabète de type

Dans une étude de 24 semaines (n = 182), on a observé une plus forte réduction du poids corporel entre le début et la semaine 24 chez les patients prenant de la dapagliflozine à 10 mg et de la metformine (-2,96 kg) que chez ceux qui recevaient un placebo et de la metformine (-0,88 kg), ainsi qu'une interaction importante avec le sexe (plus grande perte pondérale chez les hommes [-2,76 kg] que chez les femmes [-1,22 kg]). La variation de la masse grasse totale du corps entre le début et la semaine 24 a été de -2,22 kg sous dapagliflozine et de -0,74 kg sous placebo, la réduction en pourcentage de la masse grasse totale entre le début et la semaine 24 atteignant 1 % dans le groupe traité par la dapagliflozine tandis qu'il y a eu peu de changement dans le groupe recevant le placebo, selon l'évaluation par absorptiométrie à rayons X en biénergie (DEXA).

Dans une prolongation de cette étude jusqu'à la semaine 102, aucune variation de la densité minérale osseuse dans la colonne lombaire, le col du fémur ou la hanche totale n'a été observée dans l'un ou l'autre groupe de traitement (diminution moyenne < 0,5 % par rapport au départ dans toutes les régions anatomiques).

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude randomisée, à dose unique, en croisement à deux voies de la biodisponibilité comparative des comprimés Auro-Dapagliflozin 10 mg (Auro Pharma Inc.) avec les comprimés FORXIGA 10 mg (AstraZeneca Canada Inc.) a été réalisée chez 40 sujets humains adultes en bonne santé à jeun. Les données de biodisponibilité comparative provenant de 35 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Dapagliflozine (1 x 10 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	% Rapport des Moyennes Géométriques	Intervalle de Confiance à 90%
ASC _T (ng·h/mL)	640,9 657,1 (24,7)	639,3 658,7 (24,6)	100,2	98,4 - 102,1
ASC _I (ng·h/mL)	672,2 688,5 (24,3)	674,2 694,3 (24,9)	99,7	97,8 - 101,7
C _{max} (ng/mL)	148,9 159,8 (45,1)	153,7 163,5 (39,5)	96,9	87,8 - 106,9
T _{max} ³ (h)	1,00 (0,25 - 3,00)	1,25 (0,50 - 2,50)		
T _{1/2} ⁴ (h)	6,6 (59,0)	6,5 (46,5)		

¹ Auro-Dapagliflozin (dapagliflozine) comprimés, 10 mg (Auro Pharma Inc.)

² FORXIGA (dapagliflozine sous forme de propanediol de dapagliflozine monohydraté) comprimés, 10 mg (AstraZeneca Canada Inc.)

³ Exprimé comme la médiane (plage) seulement

⁴ Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV %) seulement

15 MICROBIOLOGIE

Aucune donnée microbiologique n'est requise pour ce produit.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë et toxicité de doses répétées : La dapagliflozine s'est révélée d'une faible toxicité aiguë. Les doses létales minimales de dapagliflozine après l'administration orale d'une dose unique étaient de 750 mg/kg chez le rat et de 3000 mg/kg chez la souris.

La dapagliflozine a été bien tolérée lorsqu'elle a été administrée par voie orale à des rats pendant une période allant jusqu'à six mois à des doses \leq 25 mg/kg/jour (jusqu'à 340 fois l'exposition humaine [ASC] à la dose maximale recommandée chez les humains [DMRH] de 10 mg/jour, entraînant une ASC de 0,465 μ g.h/mL), et à des chiens pendant une période allant jusqu'à 12 mois à des doses \leq 120 mg/kg/jour (jusqu'à 3300 fois l'exposition à la DMRH). Chez le rat, des lésions rénales (principalement dilatation des tubules corticaux, dilatation des tubules médullaires, dégénérescence, nécrose, minéralisation et hyperplasie réactive et exacerbation de la néphropathie évolutive chronique), une formation accrue d'os trabéculaire et une minéralisation des tissus (associée à l'augmentation de la calcémie) ont été observées à de fortes expositions (\geq 2100 fois la DMRH). Malgré une exposition \geq 3200 fois l'exposition humaine à la DMRH, aucune toxicité limitant la dose ni effet toxique sur les organes cibles n'ont été mis en évidence dans l'étude de 12 mois chez le chien.

Pouvoir cancérogène

La dapagliflozine n'a pas provoqué l'apparition de tumeurs chez la souris ou le rat à l'une ou l'autre des doses évaluées dans des études de cancérogénicité de 2 ans. Chez la souris, les doses orales étaient de 5, 15 et 40 mg/kg/jour chez les mâles et de 2, 10 et 20 mg/kg/jour chez les femelles, et chez le rat, elles étaient de 0,5, 2 et 10 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles. Les plus fortes doses étudiées chez les souris étaient équivalentes à des multiples d'exposition mesurée par l'ASC d'environ 72 fois (mâles) et 105 fois (femelles) l'ASC chez l'humain à la DMRH. Chez les rats, l'exposition (ASC) correspondait à environ 131 fois (mâles) et 186 fois (femelles) l'ASC chez l'humain à la DMRH. Dans une étude sur l'initiation et la promotion de tumeurs de la vessie d'une durée de 6 mois réalisée chez des rats traités par la dapagliflozine (7 fois la DMRH), les résultats ont montré que la dapagliflozine n'entre en jeu ni dans la promotion ni dans la

progression du cancer de la vessie.

Génotoxicité

La dapagliflozine a donné des résultats négatifs dans le test de mutagénicité d'Ames et des résultats positifs dans des tests de clastogénicité *in vitro*, mais seulement après activation par la fraction S9 et à des concentrations $\geq 100 \mu\text{g/mL}$. La dapagliflozine s'est révélée non clastogène *in vivo* dans une série d'études évaluant la formation de micronoyaux ou la réparation de l'ADN chez des rats à des multiples d'exposition > 2100 fois l'exposition humaine à la DMRH. Ces études, ainsi que le fait qu'aucune tumeur n'a été observée dans les études sur le pouvoir cancérigène chez le rat et la souris, appuient la conclusion que la dapagliflozine ne présente pas de risque de génotoxicité chez les humains.

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, la dapagliflozine n'a eu aucun effet sur l'accouplement, la fertilité ou le développement embryonnaire précoce chez les mâles ou les femelles traités aux multiples d'exposition allant jusqu'à 1708 fois et 998 fois la DMRH chez les mâles et les femelles, respectivement.

Dans une étude du développement prénatal et postnatal, des rates ont été traitées du 6^e jour de gestation au 21^e jour de lactation avec 1, 15 ou 75 mg/kg/jour et les petits ont été indirectement exposés au médicament *in utero* et tout au long de la lactation. Une fréquence ou une gravité accrue de la dilatation du bassin rénal ont été observées chez la progéniture adulte de mères traitées, à la dose de 75 mg/kg/jour (exposition à la dapagliflozine des mères et des petits correspondant respectivement à 1415 fois et 137 fois les valeurs chez les humains à la DMRH).

Une diminution liée à la dose du poids des petits a été observée aux doses ≥ 15 mg/kg/jour (exposition des petits correspondant à au moins 29 fois les valeurs chez les humains à la DMRH). La toxicité maternelle n'était évidente qu'à 75 mg/kg/jour et se limitait à une baisse transitoire du poids corporel et de l'alimentation au début de l'administration. La dose sans effet nocif observable (DSNEO) sur le développement était de 1 mg/kg/jour (exposition maternelle correspondant à 19 fois la valeur chez les humains à la DMRH).

Dans des études sur le développement embryofœtal chez le rat et le lapin, la dapagliflozine a été administrée pendant des intervalles coïncidant avec les principales périodes de l'organogenèse chez chaque espèce. Aucune toxicité maternelle ou développementale n'a été observée chez le lapin jusqu'à la dose la plus forte de 180 mg/kg/jour (184 fois la DMRH). Chez le rat, la dapagliflozine n'a pas été tératogène à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg/jour (1441 fois la DMRH). Les doses ≥ 150 mg/kg/jour (≥ 2344 fois la DMRH) ont été associées à une toxicité maternelle et développementale. La toxicité développementale comprenait une baisse du poids corporel des fœtus, une hausse de la létalité embryofœtale et une augmentation de la fréquence des malformations fœtales et des modifications du squelette. Les malformations comprenaient

des malformations des grands vaisseaux, des côtes et corps vertébraux soudés, et une duplication des manubriums et des centres sternaux. Les modifications étaient principalement des réductions de l'ossification.

Toxicité juvénile

Dans une étude sur la toxicité chez de jeunes animaux, lorsque la dapagliflozine a été administrée directement à partir du 21^e jour de la période postnatale (J21PN) jusqu'au J90PN à des doses de 1, 15 ou 75 mg/kg/jour, des cas d'augmentation du poids des reins et de dilatation du bassin et des tubules rénaux ont été signalés à toutes les doses; à la plus faible dose évaluée, l'exposition des jeunes animaux était ≥ 15 fois la DMRH. La dilatation du bassin et des tubules rénaux observée chez les jeunes animaux ne s'est pas entièrement résorbée durant la période de rétablissement d'environ un mois.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. PrFORXIGA[®], Comprimés de 5 mg et 10 mg, contrôle de présentation 288938, monographie de produit, AstraZeneca Canada Inc. (22 janvier 2025).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr Auro-Dapagliflozin

Comprimés de dapagliflozine

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **Auro-Dapagliflozin**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **Auro-Dapagliflozin**.

Mises en garde et précautions importantes

- L'**acidocétose diabétique** peut survenir lors de votre traitement par Auro-Dapagliflozin. C'est un problème de santé grave qui peut mettre la vie en danger et qui peut nécessiter des soins urgents en milieu hospitalier. Certains cas d'**acidocétose diabétique** ont entraîné la mort. L'**acidocétose diabétique** peut survenir chez des patients atteints de diabète ayant une glycémie normale ou élevée. Elle se manifeste par une production accrue d'acides dans le sang appelés *cétones*. Elle survient parce que votre corps n'a pas assez d'insuline.
- **Obtenez sans tarder des soins médicaux et cessez immédiatement de prendre Auro-Dapagliflozin si vous présentez l'un des symptômes d'acidocétose diabétique**, même si votre glycémie est normale. Les symptômes d'**acidocétose diabétique** sont les suivants : difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleur à l'estomac, perte d'appétit. Vous pourriez ressentir de la confusion, de la soif, une fatigue inhabituelle ou de la somnolence. Vous pourriez aussi remarquer un goût sucré ou métallique dans la bouche, une haleine sucrée ou une odeur différente de l'urine ou de la transpiration.
- N'utilisez pas Auro-Dapagliflozin si vous :
 - présentez une **acidocétose diabétique** ou des antécédents d'**acidocétose diabétique**;
 - êtes atteint de diabète de type 1.

À quoi Auro-Dapagliflozin sert-il ?

- Auro-Dapagliflozin est utilisé de concert avec un régime alimentaire et de l'exercice pour :
 - améliorer le taux de sucre dans le sang (glycémie) chez les adultes atteints de diabète de type 2. Auro-Dapagliflozin peut être utilisé :
 - seul, si vous ne pouvez pas prendre de la metformine; ou
 - avec de la metformine; ou

- avec une sulfonylurée; ou
 - avec de la metformine et une sulfonylurée; ou
 - avec de la sitagliptine (avec ou sans metformine); ou
 - avec de l'insuline (avec ou sans metformine).
- réduire le risque d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque chez les adultes :
 - atteints de diabète de type 2; et
 - qui présentant un risque de maladie cardiovasculaire (problèmes de cœur et des vaisseaux sanguins).

Comment Auro-Dapagliflozin agit-il?

Auro-Dapagliflozin appartient à une classe de médicaments appelés *inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2)*. Il élimine l'excès de sucre du sang.

Quels sont les ingrédients d'Auro-Dapagliflozin ?

Ingrédient médicinal : la dapagliflozine.

Ingrédients non médicinaux : Silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, mannitol, cellulose microcristalline, stéarate de sodium et agent de pelliculage : Opadry® AMB II haute performance, pelliculage barrière à l'humidité 88A520049 jaune, contenant du polyvinyle alcool, du talc, du dioxyde de titane, du lauryl sulfate de sodium, de l'oxyde de fer jaune et du monocaprylocaprate de glycéryle.

Auro-Dapagliflozin est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 5 mg et 10 mg.

Vous ne devez pas prendre Auro-Dapagliflozin si :

- vous êtes allergique à la dapagliflozine ou à l'un des ingrédients contenus dans la dapagliflozine ;
- vous êtes sous dialyse.

Avant de prendre Auro-Dapagliflozin, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez le diabète de type 1 (votre organisme ne fabrique pas d'insuline). Auro-Dapagliflozin ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1
- si vous êtes plus à risque de présenter une acidocétose diabétique, notamment :
 - vous êtes déshydraté ou présentez une diarrhée, une transpiration ou des vomissements excessifs

- vous suivez un régime alimentaire à très faible teneur en glucides
 - vous jeûnez depuis un certain temps
 - vous devez subir une intervention nécessitant de longues périodes de jeûne
 - vous mangez moins ou avez apporté un changement à votre alimentation;
 - vous buvez de l'alcool en grande quantité
 - vous avez des troubles du pancréas, y compris une pancréatite ou une chirurgie au pancréas
 - vous êtes hospitalisé en raison d'une chirurgie majeure, d'une infection grave ou d'une maladie grave. Si vous devez subir une opération, et après celle-ci, ou si vous êtes hospitalisé en raison d'une chirurgie majeure, d'une infection grave ou d'une maladie grave, votre professionnel de la santé pourrait interrompre votre traitement par Auro-Dapagliflozin . Discutez avec votre professionnel de la santé pour déterminer à quel moment vous devrez cesser de prendre Auro-Dapagliflozin et à quel moment vous pourrez recommencer à le prendre
 - Votre dose d'insuline a soudainement été réduite
 - Vous avez des antécédents d'acidocétose diabétique
- si vous avez plus de 65 ans
 - si vous avez ou avez eu des problèmes de rein
 - si vous avez reçu un traitement immunosuppresseur (traitement qui réduit l'activité du système immunitaire) pour traiter vos problèmes de rein
 - si vous êtes sous dialyse
 - si vous avez ou avez eu une maladie du foie
 - si vous êtes atteint de basse tension artérielle
 - si vous avez ou avez eu une maladie cardiaque ou une insuffisance cardiaque
 - si vous prenez un médicament pour diminuer votre tension artérielle (y compris des diurétiques), c'est-à-dire une pilule « qui élimine l'eau ». La prise d'Auro-Dapagliflozin en même temps que l'un de ces médicaments peut augmenter le risque de déshydratation.
 - si vous prenez des médicaments pour abaisser votre glycémie. Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez pour maîtriser votre diabète
 - si vous avez des antécédents d'infections à levures du vagin ou du pénis
 - si vous avez des antécédents d'infections des voies urinaires
 - si vous êtes atteint de vascularite associée aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles, une maladie auto-immune qui touche les petits vaisseaux sanguins dans le corps

Autres mises en garde pertinentes

Auro-Dapagliflozin peut causer des effets secondaires graves dont les suivants :

- **Hypotension** (basse tension artérielle) : L'hypotension est courante chez les patients dont

le taux de sucre dans le sang est élevé (hyperglycémie).

- **Hypoglycémie** (faible taux de sucre dans le sang) **chez les patients atteints de diabète de type 2** : Lorsqu'il est utilisé en association avec d'autres médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline, Auro-Dapagliflozin peut entraîner une baisse du taux de sucre dans le sang. Votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose d'insuline ou de tout autre médicament antidiabétique lors de votre traitement par Auro-Dapagliflozin, pour vous aider à maintenir un taux de sucre dans le sang dans les limites de la normale durant votre traitement.
- **Infection à levures** : Auro-Dapagliflozin augmente la possibilité de présenter une infection à levures du vagin ou du pénis, particulièrement si vous avez déjà eu des infections à levures par le passé.
- **Infection des voies urinaires**
- **Urosepsie** : Il s'agit d'une infection grave qui se propage des voies urinaires vers le reste de l'organisme. C'est un problème de santé grave qui peut mettre la vie en danger s'il n'est pas traité. **Si vous présentez des signes d'urosepsie, cessez sans tarder de prendre ou de recevoir Auro-Dapagliflozin et obtenez immédiatement des soins médicaux.**
- **Gangrène de Fournier** : Il s'agit d'une infection grave des tissus mous entourant l'aîne. De rares cas de gangrène de Fournier ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par un inhibiteur du SGLT2, comme Auro-Dapagliflozin. C'est un problème de santé grave qui peut mettre la vie en danger. Si vous présentez des signes de gangrène de Fournier, **cessez sans tarder de prendre ou de recevoir Auro-Dapagliflozin et obtenez immédiatement des soins médicaux.**
- **de rein chez les patients atteints de diabète de type 2** : Ces problèmes peuvent survenir peu après que vous aurez commencé à prendre Auro-Dapagliflozin .

Voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » ci-après pour obtenir plus de renseignements sur les effets secondaires susmentionnés et d'autres effets secondaires graves.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : Avant d'accomplir des tâches nécessitant de la vigilance, attendez de connaître votre réaction au traitement par Auro-Dapagliflozin. Vous pourriez avoir des étourdissements ou des vertiges ou encore vous évanouir, particulièrement si Auro-Dapagliflozin est utilisé en association avec de l'insuline ou d'autres médicaments antidiabétiques.

Grossesse : Auro-Dapagliflozin ne doit pas être utilisé durant la grossesse. On ignore si Auro-Dapagliflozin est nocif pour l'enfant à naître. Si vous apprenez que vous êtes enceinte pendant

vos traitement par Auro-Dapagliflozin, **cessez** de prendre le médicament et communiquez avec votre professionnel de la santé **dès que possible**.

Allaitement : Auro-Dapagliflozin ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. On ignore si Auro-Dapagliflozin peut passer dans le lait maternel et être nocif pour l'enfant. Si vous songiez à allaiter pendant votre traitement par Auro-Dapagliflozin, demandez à votre professionnel de la santé comment nourrir votre enfant.

Enfants et adolescents : Auro-Dapagliflozin **ne doit pas** être utilisé chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

Examens et tests de laboratoire

- Votre professionnel de la santé pourrait décider d'effectuer des tests avant ou pendant votre traitement par Auro-Dapagliflozin. Ces tests permettront de vérifier :
 - la quantité de cholestérol (une sorte de gras) dans votre sang;
 - la quantité de globules rouges dans votre corps;
 - la quantité de sucre (glycémie) dans votre sang;
 - le bon fonctionnement de vos reins;
 - la quantité de sang dans votre corps;
 - le taux d'électrolytes dans votre sang.

Selon les résultats de ces tests, votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose, interrompre temporairement votre traitement par Auro-Dapagliflozin ou l'arrêter.

- La prise d'Auro-Dapagliflozin entraînera un résultat positif au test de détection de sucre (glycémie) dans l'urine.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Auro-Dapagliflozin :

- les médicaments que vous prenez contre le diabète pour abaisser votre taux de sucre dans le sang. Cela comprend les sulfonylurées (comme le glyburide, le gliclazide ou le glimépiride) et l'insuline. Si vous prenez Auro-Dapagliflozin en association avec l'un ou l'autre de ces médicaments, votre risque d'hypoglycémie (baisse du taux de sucre dans le sang) peut augmenter. Votre professionnel de la santé vous indiquera quelle quantité de chaque médicament vous devriez prendre.
- les médicaments pour diminuer votre tension artérielle (y compris des diurétiques), c'est-à-dire les pilules qui éliminent l'eau. La prise d'Auro-Dapagliflozin en même temps que l'un de ces médicaments peut augmenter le risque de déshydratation.
- Lithium. Si vous prenez Auro-Dapagliflozin avec du lithium, cela peut réduire la quantité de lithium dans votre sang. Votre médecin vous dira si votre dose de lithium doit être modifiée.

Comment prendre Auro-Dapagliflozin :

Prenez Auro-Dapagliflozin :

- selon les directives de votre professionnel de la santé
- une fois par jour
- à n'importe quel moment de la journée
- par la bouche
- avec ou sans aliments

Avaler les comprimés Auro-Dapagliflozin entiers, sans les couper ni les diviser.

Votre professionnel de la santé pourrait interrompre temporairement votre traitement par Auro-Dapagliflozin :

- Au moins 3 jours avant certains types d'interventions chirurgicales ou avant une intervention nécessitant de longues périodes de jeûne, ainsi que pendant un certain temps après celles-ci.
- Si vous êtes hospitalisé pour une infection ou une maladie grave.

Si vous arrêtez de prendre Auro-Dapagliflozin, votre professionnel de la santé :

- continuera à surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'acidocétose diabétique;
- vous indiquera à quel moment vous pourrez recommencer à prendre Auro-Dapagliflozin.

Dose habituelle :

La dose d'Auro-Dapagliflozin qui vous est prescrite est déterminée par votre état de santé et votre réponse au traitement.

Patients atteints de diabète de type 2

Pour équilibrer la glycémie : La dose de départ habituelle chez les adultes est de un comprimé à 5 mg par jour. Votre professionnel de la santé pourrait augmenter votre dose à un comprimé de 10 mg par jour au besoin.

Pour réduire le risque d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque : La dose habituelle chez les adultes est d'un comprimé à 10 mg par jour.

Surdosage :

Si vous, ou une personne dont vous prenez soin, pensez avoir pris trop de comprimés Auro-Dapagliflozin, communiquez immédiatement avec votre médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez omis de prendre une dose d’Auro-Dapagliflozin, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli, sauf si l’heure de la prochaine approche. Si tel est le cas, laissez tomber la dose oubliée et prenez simplement la prochaine dose à l’heure habituelle. Ne prenez pas deux doses à la fois.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Auro-Dapagliflozin ?

Les effets secondaires suivants ne sont que quelques-uns de ceux que vous pourriez ressentir à la prise d’Auro-Dapagliflozin. Si vous éprouvez un autre effet secondaire que ceux qui figurent ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- irritation de la gorge
- grippe (fièvre, fatigue, courbatures)
- congestion nasale ou écoulement nasal
- constipation
- diarrhée
- nausées
- maux de dos
- douleur dans les bras, les jambes, les mains ou les pieds
- maux de tête
- éruption cutanée
- douleurs articulaires

Si l’un de ces effets secondaires vous affecte gravement, mentionnez-le à votre professionnel de la santé.

Auro-Dapagliflozin peut entraîner des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera du moment d’effectuer ces analyses. Il vous dira si les résultats sont anormaux et si vous avez besoin d’un traitement pour corriger ces effets secondaires.

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENTS			

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Infection des voies urinaires : Douleur ou sensation de brûlure en urinant, besoin fréquent d'uriner, présence de sang dans l'urine, douleur au bassin, urine nauséabonde, urine trouble.		✓	
Infection à levures du vagin : Démangeaisons intenses, sensation de brûlure, douleur, irritation et pertes vaginales blanchâtres ou grisâtres d'apparence pâteuse	✓		
Infection à levures du pénis : Rougeur, enflure et démangeaisons du gland du pénis; écoulement épais et grumeleux sous le prépuce; odeur désagréable; difficulté à rétracter le prépuce; douleur en urinant ou durant les rapports sexuels.	✓		
PEU FRÉQUENTS			
Diminution du volume de liquides (perte de liquides nécessaires à l'organisme; déshydratation) : bouche sèche ou pâteuse, maux de tête, étourdissements ou émissions d'urine moins fréquentes que la normale		✓	
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère. Peut se produire lorsque vous passez de la position couchée à la position assise ou de la position assise à la position debout		✓	
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) chez les patients atteints de diabète de type 2 : tremblements, transpiration, battements cardiaques rapides, changements de la vue, faim, maux de tête et changement d'humeur.		✓	
RARES			
Acidocétose diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2 : difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleur à l'estomac, perte d'appétit, confusion, sensation de soif intense, sensation de fatigue inhabituelle, odeur sucrée de l'haleine, goût sucré ou métallique dans la bouche			✓

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
ou odeur différente de l'urine ou de la transpiration.			
Problèmes de rein chez les patients atteints de diabète de type 2 : tout changement dans la quantité, la fréquence ou la couleur (pâle ou foncée) de l'urine.		✓	
Gangrène de Fournier (infection grave des tissus mous entourant l'aîne) : douleur ou sensibilité, rougeur de la peau, ou enflure dans la région génitale ou périnéale, avec ou sans fièvre, ou sensation de grande faiblesse, de fatigue ou d'inconfort.			✓
TRÈS RARES			
Infection aiguë des reins : douleur en urinant, besoin urgent ou fréquent d'uriner, douleur au bas du dos (flanc), fièvre ou frisson, urine trouble ou nauséabonde, sang dans l'urine.			✓
Urosepsie (infection grave se propageant des voies urinaires vers l'organisme) : fièvre ou température corporelle basse, frissons, respiration rapide, battements cardiaques rapides, douleur en urinant, difficulté à uriner, besoin fréquent d'uriner, fièvre ou température corporelle basse, frissons, respiration rapide, battements cardiaques rapides, douleur en urinant, difficulté à uriner, besoin fréquent d'uriner.			✓
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleurs abdominales hautes, fièvre, battements cardiaques rapides, nausées, vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher.		✓	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur, ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C).
- Garder Auro-Dapagliflozin hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet d'Auro-Dapagliflozin :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament à l'intention du patient, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant <http://www.auropharma.ca>, en téléphonant au 1-855-648-6681.

Le présent dépliant a été rédigé par Auro Pharma Inc.

Dernière révision : 11 avril 2025