MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[Pr]GLN-DAPAGLIFLOZIN

Comprimés de dapagliflozine

Comprimés, 5 mg et 10 mg, orale

Code ATC : A10BK01
Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2)

Glenmark Pharmaceuticals Canada Inc.
1600, avenue Steeles Ouest, Suite 407
Concord, ON
L4K 4M2

Date d'approbation initiale :
16 mai 2023

Date de révision :
15 juillet 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 296067

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS	2024/05
2 CONTRE-INDICATIONS	2024/05
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologique	2025/07
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2024/05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire	2024/05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS,Système endocrinien et métabolisme	2025/07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires	2025/07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	2024/05

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 4

1. INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 5

2. CONTRE-INDICATIONS 5

3. ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 5

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 6

4.1 Considérations posologiques 6

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 6

4.5 Dose omise 7

5. SURDOSAGE 8

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 8

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 8

7.1 Populations particulières 13

7.1.1 Femmes enceintes 13

7.1.2 Allaitement 13

7.1.3 Enfants 14

7.1.4 Personnes âgées 14

8. EFFETS INDÉSIRABLES 14

8.1 Aperçu des effets indésirables 14
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques 16
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques 27
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives 28
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché 31
9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 31
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 31
9.3 Interactions médicament-comportement 31
9.4 Interactions médicament-médicament 32
9.5 Interactions médicament-aliments 34
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 34
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire 34
10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE 34
10.1 Mode d'action 34
10.2 Pharmacodynamie 35
10.3 Pharmacocinétique 36
11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 38
12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 38
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 39
13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 39
14. ÉTUDES CLINIQUES 39
14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude 39
14.2 Résultats des études 43
14.3 Études de biodisponibilité comparative 76
15. MICROBIOLOGIE 76
16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 76
17. MONOGRAPHIE DE RÉFÉRENCE 78
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 79

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

Diabète de type 2

En monothérapie : GLN-DAPAGLIFLOZIN (comprimés de 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 : GLN-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 sulfonylurée,
- la metformine et une sulfonylurée,
- 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 cardiovasculaire ou une maladie cardiovasculaire établie : GLN-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.

Insuffisance cardiaque

GLN-DAPAGLIFLOZIN est indiqué chez les adultes comme traitement d'appoint au traitement de référence, pour le traitement de l'insuffisance cardiaque en vue de diminuer le risque de décès d'origine cardiovasculaire (CV), d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de consultation urgente liée à l'insuffisance cardiaque.

Limites d'utilisation : GLN-DAPAGLIFLOZIN n'est pas indiqué pour le traitement d'urgence d'une insuffisance cardiaque aiguë.

Néphropathie chronique

GLN-DAPAGLIFLOZIN est indiqué pour réduire le risque de diminution soutenue du taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe), de néphropathie terminale et de décès d'origine CV ou rénale chez les adultes atteints de néphropathie chronique.

1.1 Enfants

Enfants et adolescents (< 18 ans) : La dapagliflozine ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents. L'innocuité et l'efficacité des comprimés de dapagliflozine n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans.

1.2 Personnes âgées

Diabète de type 2

Personnes âgées (≥ 65 ans) : GLN-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 des comprimés de 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.

Insuffisance cardiaque

Dans l'étude DAPA-HF, 2714 patients (57 %) avaient plus de 65 ans. Dans l'étude DELIVER, un total de 4759 patients (76 %) avaient plus de 65 ans. L'innocuité et l'efficacité étaient comparables dans les deux études chez les patients âgés de 65 ans et moins et chez ceux de plus de 65 ans.

2. CONTRE-INDICATIONS

- GLN-DAPAGLIFLOZIN est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa préparation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.
- GLN-DAPAGLIFLOZIN est contre-indiqué chez les patients recevant une dialyse. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

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 les comprimés de 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 inhabituelle, peu importe la glycémie. Si une acidocétose diabétique est diagnostiquée ou soupçonnée, il faut **arrêter immédiatement** le traitement par GLN-DAPAGLIFLOZIN.
- GLN-DAPAGLIFLOZIN ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique ou chez les patients ayant des antécédents d'acidocétose diabétique.
- GLN-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

- GLN-DAPAGLIFLOZIN peut être pris à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans aliments.
- La fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration du traitement par GLN-DAPAGLIFLOZIN et régulièrement 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 GLN-DAPAGLIFLOZIN. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
- **Utilisation concomitante avec une insuline ou un sécrétagogue de l'insuline (p. ex. une sulfonylurée) :** Lorsque GLN-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 GLN-DAPAGLIFLOZINE 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 la GLN-DAPAGLIFLOZINE. Voir Système endocrinien et métabolisme.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Diabète de type 2

Pour améliorer l'équilibre glycémique, la dose de départ recommandée de GLN-DAPAGLIFLOZIN est de 5 mg, à prendre une fois par jour. Chez les patients qui tolèrent GLN-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 de GLN-DAPAGLIFLOZIN est de 10 mg une fois par jour.

Insuffisance cardiaque

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, la dose recommandée de GLN-DAPAGLIFLOZIN est de 10 mg, à prendre par voie orale une fois par jour.

Néphropathie chronique

Chez les patients atteints de néphropathie chronique, la dose recommandée de GLN-DAPAGLIFLOZIN est de 10 mg, à prendre par voie orale une fois par jour.

Considérations posologiques chez les populations particulières

Insuffisance rénale :

L'efficacité hypoglycémiante de GLN-DAPAGLIFLOZIN dépend de la fonction rénale et son effet diminue avec la baisse de la fonction rénale. La fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration du traitement par GLN-DAPAGLIFLOZIN et régulièrement par la suite. Chez les patients dont le TFGe descend à un niveau inférieur à 60 mL/min/1,73 m^2, une surveillance plus fréquente du dysfonctionnement rénal est recommandée. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Sur la base du TFGe (mL/min/1,73 m^2), les recommandations posologiques sont les suivantes :

TFGe de 25 à moins de 45 mL/min/1,73 m^2
GLN-DAPAGLIFLOZIN est susceptible d'être inefficace pour améliorer la maîtrise glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2 dont le TFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m^2. Par conséquent, l'utilisation de GLN-DAPAGLIFLOZIN n'est pas recommandée pour améliorer la maîtrise glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 dont le TFGe est constamment inférieur à 45 mL/min/1,73 m^2.

TFGe inférieur à 25 mL/min/1,73 m^2
L'instauration d'un traitement par GLN-DAPAGLIFLOZIN n'est pas recommandée chez les patients dont le TFGe est inférieur à 25 mL/min/1,73 m^2.

Dialyse
GLN-DAPAGLIFLOZIN est contre-indiqué chez les patients recevant une dialyse. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.

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

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

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est recommandé avec GLN-DAPAGLIFLOZIN 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 omise

Si le patient oublie de prendre une dose de GLN-DAPAGLIFLOZIN, il doit la prendre dès qu'il constate son oubli. Toutefois, il ne faut pas doubler la dose de GLN-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 obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 5 mg, 10 mg	Croscarmellose sodique, monocaprylocaprate de glycéryle, oxyde de fer jaune, lactose anhydre, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique, laurylsulfate de sodium, fumarate de stéaryle sodique, talc et dioxyde de titane.

GLN-DAPAGLIFLOZIN (dapagliflozine) dosé à 5 mg est offert en comprimés jaunes, biconvexes, ronds et pelliculés, portant l'inscription « G » gravée d'un côté et « 81 » de l'autre.

GLN-DAPAGLIFLOZIN (dapagliflozine) dosé à 10 mg est offert en comprimés jaunes, biconvexes, pelliculés et en forme de diamant, portant l'inscription « T » gravée d'un côté et « 111 » de l'autre.

Les comprimés à 5 mg et à 10 mg sont offerts en plaquettes alvéolées, dans des boîtes de 30 comprimés, et en flacons de 30, 90 et 500 comprimés.

L'information destinée au patient est fournie sous forme de notice d'accompagnement pour GLN-DAPAGLIFLOZIN.

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 de GLN-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 de véhicules et utilisation de machines

Les effets de GLN-DAPAGLIFLOZIN sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, il faut conseiller aux patients de faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses en raison du risque élevé d'effets indésirables découlant de la baisse du volume intravasculaire, tels que les étourdissements orthostatiques, et du risque d'hypoglycémie lorsque GLN-DAPAGLIFLOZIN est utilisé comme traitement d'appoint à l'insuline ou à 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 les comprimés de dapagliflozine et d'autres inhibiteurs du SGLT2, au cours des essais cliniques et dans le cadre de 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.

GLN-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 GLN-DAPAGLIFLOZIN en vue d'améliorer l'équilibre glycémique.

Il faut envisager un diagnostic d'acidocétose diabétique en présence de 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 inhabituelle. **Si une acidocétose diabétique est soupçonnée, il faut évaluer immédiatement la présence de cette affection et arrêter le traitement par GLN-DAPAGLIFLOZIN, peu importe la glycémie du patient**.

Les situations pouvant entraîner une acidocétose diabétique pendant la prise de GLN-DAPAGLIFLOZIN comprennent un régime alimentaire très hypoglucidique (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 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 GLN-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 GLN-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 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 GLN-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 GLN-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 les comprimés de dapagliflozine. Voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES. Le taux de C-LDL doit être surveillé.

Appareil génito-urinaire

Mycoses génitales : Les patients, en particulier ceux qui ont des antécédents de mycoses génitales, doivent être informés que la GLN-DAPAGLIFLOZIN augmente le risque de ce type d'infection. Voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES.

Infections des voies urinaires (y compris un urosepsie et une pyélonéphrite) : Le traitement par la GLN-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 une urosepsie et une pyélonéphrite, ont été signalés dans les rapports de pharmacovigilance chez des patients recevant des comprimés de 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 les comprimés de dapagliflozine. Les issues graves comprenaient, entre autres, l'hospitalisation, de multiples chirurgies et le décès. Voir 8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché.

Les patients traités par GLN-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 de GLN-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).

Système sanguin et lymphatique

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 des comprimés de dapagliflozine, de même que la fréquence des cas présentant des valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite anormalement élevées. Voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES.

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

Fonctions hépatique, 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 les comprimés de dapagliflozinen'a toutefois pas été établi. L'exposition à la dapagliflozine est accrue chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. L'emploi de la dapagliflozine 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 (HbA1c) : Chez les patients atteints de diabète de type 2, la glycémie et les taux d'HbA1c doivent être mesurés périodiquement afin d'évaluer la réponse au traitement par les comprimés de dapagliflozine.

En raison du mode d'action de GLN-DAPAGLIFLOZIN, les patients qui prennent ce médicament auront un test de glycosurie positif. Voir 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.

Fonction rénale : La fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration du traitement par GLN-DAPAGLIFLOZIN et régulièrement par la suite, et la surveillance doit être plus fréquente chez les patients dont le TFGe descend à un niveau inférieur à 60 mL/min/1,73 m^2.

La surveillance de la fonction rénale est recommandée avant et après l'instauration d'un traitement concomitant qui pourrait altérer la fonction rénale.

Baisse du volume intravasculaire : L'emploi de GLN-DAPAGLIFLOZIN n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une déplétion volémique. Il convient d'évaluer

l'état volémique avant d'instaurer un traitement par GLN-DAPAGLIFLOZIN, en particulier chez les patients à risque ainsi qu'en présence d'affections intercurrentes pouvant mener à une perte liquidienne (comme une maladie gastro-intestinale) chez les patients prenant déjà des comprimés de dapagliflozine.

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 de GLN-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 GLN-DAPAGLIFLOZIN et à intervalles réguliers par la suite en raison des hausses du C-LDL liées à la dose qui ont été observés pendant le traitement.

Considérations périopératoires

Il faut interrompre temporairement le traitement par GLN-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 GLN-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'effet hypoglycémiant de GLN-DAPAGLIFLOZIN diminue avec la baisse de la fonction rénale. GLN-DAPAGLIFLOZIN est susceptible d'être inefficace pour améliorer la maîtrise glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2 dont le TFGe est constamment inférieur à 45 mL/min/1,73 m^2. Il faut évaluer la fonction rénale avant la mise en route du traitement par GLN-DAPAGLIFLOZIN et régulièrement par la suite. Chez les patients dont le TFGe descend à un niveau inférieur à 60 mL/min/1,73 m^2, une surveillance accrue des biomarqueurs glycémiques et rénaux ainsi que des signes et symptômes d'un dysfonctionnement rénal est recommandée. Les données sont insuffisantes pour recommander une posologie initiale chez les patients ayant un TFGe inférieur à 25 mL/min/1,73 m^2. Il faut cesser le traitement par GLN-DAPAGLIFLOZIN chez les patients ayant recours à la dialyse. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

L'innocuité et l'efficacité des comprimés de dapagliflozine n'ont pas été établies chez les patients atteints de néphropathie chronique ainsi que d'une polykystose rénale, d'une néphropathie lupique ou d'une vascularite à anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA), ni chez les patients nécessitant un traitement immunosuppresseur contre leur néphropathie ou ayant suivi un tel traitement récemment. GLN-DAPAGLIFLOZIN n'est pas recommandé pour le traitement de la néphropathie chronique chez ces patients.

Insuffisance rénale : L'instauration d'un traitement par GLN-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 les comprimés de dapagliflozine.

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 les comprimés de dapagliflozine chez des patients atteints de diabète de type 2. Voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation. Les patients qui présentent une hypovolémie pourraient être plus susceptibles de présenter ces changements. Voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES.

Avant d'instaurer un traitement par GLN-DAPAGLIFLOZIN, il faut tenir compte des facteurs pouvant prédisposer les patients à une atteinte rénale aiguë, comme l'hypovolémie et les médicaments pris en concomitance (diurétiques et AINS). Envisager une interruption temporaire du traitement par GLN-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 symptoms d'atteinte rénale aiguë. En cas d'atteinte rénale aiguë, cesser rapidement l'administration de GLN-DAPAGLIFLOZIN et instaurer un traitement.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

GLN-DAPAGLIFLOZIN ne doit pas être utilisé durant la grossesse. Au cours de la période correspondant à la maturation rénale, qui a lieu au cours des deuxième et troisième trimestres chez l'humain, l'exposition maternelle à la dapagliflozine a été associée à une fréquence et/ou à une gravité accrues de la dilatation du bassinet et des tubules rénaux chez les petits dans des études effectuées chez le rat. Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

L'exposition au produit pendant la grossesse dans le cadre d'essais cliniques est très restreinte.

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

7.1.2 Allaitement

GLN-DAPAGLIFLOZIN ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Des études effectuées chez le rat ont montré l'excrétion de dapagliflozine dans le lait. Une exposition directe et indirecte aux comprimés de 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 accrues de la dilatation du bassinet 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 bassinet et des tubules rénaux associée aux comprimés de 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 les comprimés de dapagliflozine devrait être évité durant les deux premières années de la vie. Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

On ignore si GLN-DAPAGLIFLOZIN ou son métabolite sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. Comme beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait maternel, des précautions s'imposent.

7.1.3 Enfants

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

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 des comprimés de dapagliflozine chez les patients atteints de diabète de type 2 et traités pour obtenir un équilibre glycémique, 2 403 (26 %) des 9 339 patients traités étaient âgés de 65 ans ou plus et 327 (3,5 %) patients 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 et plus. Toutefois, chez les patients âgés de 65 ans ou plus, une proportion plus élevée de patients traités par les comprimés de 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, Surveillance et épreuves de laboratoire et 8 EFFETS INDÉSIRABLES.

Dans les études DAPA-HF, DELIVER et DAPA-CKD, l'innocuité et l'efficacité étaient comparables chez les patients âgés de 65 ans et moins et chez ceux de plus de 65 ans. Dans l'étude DAPA-HF, 2714 (57 %) des 4744 patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER) avaient plus de 65 ans. Dans l'étude DELIVER, 4759 (76 %) des 6263 patients atteints d'insuffisance cardiaque et présentant une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) > 40 % avaient plus de 65 ans. Dans l'étude DAPA-CKD, 1818 patients (42 %) sur 4304 atteints de néphropathie chronique étaient âgés de plus de 65 ans.

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Études cliniques sur les comprimés de 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

comprimés de 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 les comprimés de 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 comprimés de 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 les comprimés de dapagliflozine à 5 mg par jour (modification du transit intestinal, hypoglycémie), deux rapports provenant de patients recevant les comprimés de 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 issues 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 vs 2,8 % pour le placebo), infarctus aigu du myocarde (2,7 % vs 2,3 %) et pneumonie (1,9 % vs 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 comprimés de dapagliflozineet 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 % vs 0,3 %), balanoposthite (0,3 % vs < 0,1 %) et pollakiurie (0,2 % vs 0,2 %).

Insuffisance cardiaque (DAPA-HF et DELIVER)

Dans l'étude sur les résultats CV de la dapagliflozine menée chez des patients atteints d'ICFER (étude DAPA-HF), 2 368 patients ont reçu des comprimés de dapagliflozine à 10 mg et 2 368, un placebo, pendant une période médiane d'exposition de 18 mois.

Moins de patients ont présenté des manifestations indésirables graves dans le groupe sous comprimés de dapagliflozine que dans le groupe sous placebo : 35,7 % vs 40,2 %, respectivement. Les trois manifestations indésirables graves les plus fréquemment rapportées dans les deux groupes ont été l'insuffisance cardiaque, la pneumonie et l'insuffisance cardiaque congestive. Les abandons dus à des manifestations indésirables ont été peu nombreux et comparables dans les groupes comprimés de dapagliflozine et placebo (4,7 % vs 4,9 %, respectivement). Les manifestations indésirables ayant le plus souvent entraîné l'arrêt définitif du traitement par la dapagliflozine à 10 mg ont été l'insuffisance cardiaque, les étourdissements et l'hypotension dans le groupe sous comprimés de dapagliflozine, et l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance cardiaque congestive et l'insuffisance rénale dans le groupe sous placebo.

Dans l'étude sur les résultats cardiovasculaires de la dapagliflozine menée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque et présentant une FEVG > 40 % (DELIVER), 3126 patients ont été traités par la dapagliflozine à 10 mg et 3127 patients ont reçu un placebo pendant une période médiane d'exposition de 27 mois. La proportion de patients présentant des MIG était comparable dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozineet dans le groupe sous placebo : 43,5 % et 45,5 %, respectivement. Les trois manifestations indésirables graves les plus fréquemment rapportées dans les deux groupes de traitement ont été l'insuffisance cardiaque, la COVID-19 et la pneumonie. Les abandons dus à des manifestations indésirables ont été peu nombreux et comparables dans les groupes de traitement : 5,8 % dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozineet 5,8 % dans le groupe sous placebo. Les manifestations indésirables ayant le plus souvent entraîné l'arrêt définitif du traitement par les comprimés de dapagliflozineà 10 mg ont été l'infection des voies urinaires, l'insuffisance rénale et l'insuffisance cardiaque dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozine, et l'insuffisance cardiaque, une atteinte rénale aiguë et une néphropathie chronique dans le groupe sous placebo.

Le profil d'innocuité global de la dapagliflozine observé dans DAPA-HF et DELIVER correspondait généralement au profil d'innocuité connu des comprimés de dapagliflozine. Aucun problème ayant trait à l'innocuité n'a été signalé dans les études sur l'insuffisance cardiaque.

Néphropathie chronique (DAPA-CKD)

Dans l'étude sur les effets rénaux de la dapagliflozine chez des patients atteints de néphropathie chronique (étude DAPA CKD), 2149 patients ont été traités par la dapagliflozineà 10 mg et 2149 patients ont reçu un placebo pendant une période médiane de 27 mois. La population de patients comprenait des ≤ 75 mL/min/1,73 m^2. Le traitement était poursuivi si le TFGe diminuait à moins de 25 mL/min/1,73 m^2.

Pendant le traitement, le nombre de patients qui ont subi des MI graves était moins élevé dans le groupe sous comprimés de dapagliflozine que dans le groupe placebo, soit 27,6 % et 31,4 %, respectivement. Les trois MI graves les plus fréquemment rapportées étaient les lésions rénales aiguës (1,7 % dans le groupe dapagliflozine vs 2,0 % dans le groupe placebo), la pneumonie (1,7 % vs 2,7 %) et l'insuffisance cardiaque (1,6 % vs 2,2 %). Les abandons en raison d'une manifestation indésirable ont été peu nombreux et comparables dans les groupes comprimés de dapagliflozine et placebo (5,5 % vs 5,7 %, respectivement). Les manifestations indésirables ayant le plus souvent entraîné l'arrêt définitif du traitement (comprimés de dapagliflozine vs placebo) ont été la néphropathie chronique (0,5 % vs 0,3 %), la diminution du taux de filtration glomérulaire (0,4 % vs 0,5 %), l'insuffisance rénale (0,4 % vs 0,6 %) et l'infection des voies urinaires (0,3 % vs 0,1 %).

Le profil d'innocuité global de la dapagliflozine chez les patients atteints de néphropathie chronique correspondait au profil d'innocuité connu de la dapagliflozine dans d'autres populations de patients.

8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets

indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les comprimés de dapagliflozine a été évaluée dans le cadre d'essais cliniques chez des patients atteints de diabète de type 2, chez des patients atteints d'ICFER et chez des patients atteints de néphropathie chronique. Le profil d'innocuité global des comprimés de dapagliflozine était comparable pour toutes les indications de la dapagliflozine étudiées. L'acidocétose diabétique n'a été observée que 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 des comprimés de 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 des comprimés de dapagliflozine à 10 mg par rapport au placebo dans une étude consacrée sur les issues CV (DECLARE-TIMI 58).

Études contrôlées par placebo sur des comprimés de 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, les comprimés de dapagliflozine a été utilisé 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 2 338 patients aux comprimés de dapagliflozine, la durée moyenne d'exposition étant de 21 semaines. Les patients ont reçu un placebo (n = 1 393), des comprimés de dapagliflozine à 5 mg (n = 1 145) ou des comprimés de dapagliflozine à 10 mg (n = 1 193) une fois par jour.

Groupe de 13 études contrôlées par placebo sur des comprimés de dapagliflozine à 10 mg : L'innocuité et la tolérabilité des comprimés de 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, 2 360 patients ont été traités une fois par jour par des comprimés de 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, 5 936 patients ont été traités par les comprimés de dapagliflozine et 3 403 ont reçu un traitement par agent de comparaison (en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques).

Étude sur les issues cardiovasculaires (DECLARE-TIMI 58) : L'innocuité et la tolérabilité des comprimés de 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, 8 574 patients ont reçu des comprimés de dapagliflozine à 10 mg et 8 569, 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 comprimés de 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 des comprimés de 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	Pourcentage de patients (données groupées de 12 études contrôlées par placebo)		
	Comprimés de dapagliflozine 5 mg (n = 1 145)	Comprimés de dapagliflozine 10 mg (n = 1 193)	Placebo (n = 1 393)
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 musculosquelettiques 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 : comprimés de dapagliflozine à 5 mg = 581, comprimés de 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 : comprimés de dapagliflozine à 5 mg = 564, comprimés de 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 ≥ 5 % des patients atteints de diabète de type 2 traités par les comprimés de 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 les comprimés de dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg sont décrites ci-dessous selon le schéma thérapeutique.

Tableau 3 – Manifestations indésirables rapportées chez ≥ 5 % des patients atteints de diabète de type 2 traités par les comprimés de 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 les comprimés de dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg

Schéma thérapeutique **Manifestation indésirable (terme privilégié)**	**Nombre (%) de patients**		
	Comprimés de dapagliflozine à 5 mg	**Comprimés de dapagliflozine à 10 mg**	**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 supérieures	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)
Traitement d’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)
Traitement d’appoint à la metformine comparativement au glipizide	**Comprimés de dapagliflozine (toute dose) 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, comprimés de dapagliflozine à 5 mg, comprimés de dapagliflozine à 10 mg et un placebo dans le cadre de 12 essais de courte durée contrôlés par placebo. Des effets indésirables graves sont survenus chez ≤ 0,2 % des patients dans le cadre des 21 études contrôlées par placebo et par agent actif, et ils étaient répartis également entre les comprimés de 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 comprimés de 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 comprimés de 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 % (65/1 145), 4,8 % (57/1 193) et 0,9 % (12/1 393) des patients qui ont reçu des comprimés de dapagliflozine à 5 mg, des comprimés de 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 comprimés de dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg, respectivement, vs 1,5 % [10/677] sous placebo) que chez les hommes (2,8 % [16/564] et 2,7 % [16/595] sous comprimés de dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg, respectivement, vs 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] contre 5,9 % [60/1013], 5,0 % [53/1053] et 0,8 % [10/1247] sous comprimés de dapagliflozine à 5 mg, comprimés de dapagliflozine à 10 mg et le placebo, respectivement).

Infections des voies urinaires
Des cas d'infection des voies urinaires ont été rapportés chez 5,7 % (65/1 145), 4,3 % (51/1 193) et 3,7 % (52/1393) des patients qui ont reçu des comprimés de dapagliflozine à 5 mg, des comprimés de 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 comprimés de dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg, respectivement, vs 6,6 % [45/677] sous placebo) que chez les hommes (1,6 % [9/564] et 0,8 % [5/595] sous comprimés de dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg, respectivement vs 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 les comprimés de dapagliflozine à 10 mg (la durée moyenne du traitement étant de 439,5 jours pour comprimés de dapagliflozine à 10 mg et de 419,0 jours pour le placebo). Des 174 patients sous comprimés de 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 comprimés de 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 comprimés de 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 les comprimés de 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 comprimés de 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

	Comprimés de dapagliflozine 5 mg	**Comprimés de dapagliflozine 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 vs 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 = 8 574**	**n = 8 569**
Majeur [n (%)]	-	58 (0,7)	83 (1,0)
Mineur [n (%)]	-	Non colligée	Non colligée
Patients sous insulinothérapie	-	**n = 4 177**	**n = 4 606**
Majeur [n (%)]	-	52 (1,2)	64 (1,4)
Patients traités par une sulfonylurée	-	**n = 4 118**	**n = 4 521**
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 les comprimés de dapagliflozine utilisés 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 les comprimés de 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 les comprimés de dapagliflozine et la metformine. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 2,5 % des patients traités par les comprimés de 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 les comprimés de 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 de 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 les comprimés de 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 une 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 les comprimés de 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 les comprimés de 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 les comprimés de 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 les comprimés de 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 des comprimés de 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 des comprimés de 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 comprimés de dapagliflozine à 10 mg que chez les patients sous placebo. Voir 14 ESSAIS CLINIQUES.

Étude sur les issues CV (DECLARE-TIMI 58) : Des épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 58 patients (0,7 %) traités par les comprimés de 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 des comprimés de 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 les comprimés de 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 les comprimés de dapagliflozine et chez 22 patients (0,3 %) recevant un placebo.

Patients présentant 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 m^2 et TFGe ≥ 30 à < 60 mL/min/1,73 m^2, respectivement).

Dans l'étude menée chez les patients ayant un TFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m^2, à la semaine 24, les comprimés de dapagliflozine était associée à des variations du TFGe moyen (comprimés de dapagliflozine : -3,39 mL/min/1,73 m^2 et placebo : -0,90 mL/min/1,73 m^2). 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 comprimés de 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 (comprimés de dapagliflozine: 0,57 mL/min/1.73 m^2 et placebo :-0,04 mL/min/1,73 m^2). Une proportion plus élevée de sujets sous dapagliflozine a 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 m^2, à la semaine 52, les comprimés de dapagliflozine étaient associés à des variations du TFGe moyen par rapport au départ (TFGe : comprimés de dapagliflozine à 5 mg : -2,08 mL/min/1,73 m^2, comprimés de dapagliflozine à 10 mg : -4,46 mL/min/1,73 m^2 et placebo : -2,58 mL/min/1,73 m^2). À la semaine 104, ces variations persistaient (TFGe : comprimés de dapagliflozine à 5 mg : –1,71 mL/min/1,73 m^2, comprimés de dapagliflozine à 10 mg : -3,50 mL/min/1,73 m^2 et placebo : -2,38 mL/min/1,73 m^2). Avec les comprimés de 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 les comprimés de dapagliflozine et par d'autres inhibiteurs du SGLT2. Certains cas d'acidocétose diabétique ont été mortels. GLN-DAPAGLIFLOZIN n'est pas indiqué et ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1. Dans certains cas, le tableau clinique de la maladie était atypique, la glycémie n'affichant qu'une hausse modérée (< 13,9 mmol/L (250 mg/dL). Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Étude sur les issues cardiovasculaires (DECLARE-TIMI 58)

L'étude DECLARE-TIMI 58 a été réalisée pour évaluer l'innocuité et la tolérabilité des

comprimés de dapagliflozine à 10 mg (n = 8 574) vs le placebo (n = 8 569) 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 aux comprimés de 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 comprimés de 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 comprimés de dapagliflozine et chez 0,8 % des patients du groupe sous placebo. Chez les patients ayant un TFGe < 60 mL/min/1,73 m^2 au départ, des MIG ont été rapportées chez 3,1 % des patients du groupe sous comprimés de 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 comprimés de 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 comprimés de 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 comprimés de 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 comprimés de 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 comprimés de 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 comprimés de 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 comprimés de 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 comprimés de 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 comprimés de 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 taux de filtration glomérulaire) ont été signalées chez 4,9 % des patients du groupe sous comprimés de 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 comprimés de 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 comprimés de 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 comprimés de dapagliflozine et chez 5,8 % des patients de 75 ans ou plus du groupe sous placebo.

Études cliniques chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque (DAPA-HF et DELIVER)

L'étude DAPA-HF était une étude menée expressément auprès de patients adultes atteints d'ICFER et visait à évaluer l'innocuité et la tolérabilité cardiovasculaires de comprimés de dapagliflozine à 10 mg en traitement d'appoint au traitement de référence de l'insuffisance cardiaque. Voir 14 ÉTUDES CLINIQUES.

Ces données reflètent l'exposition de 2 368 patients à comprimés de dapagliflozine à 10 mg et une durée médiane d'exposition de 18 mois. Au total, on comptait 3 310 années-patients d'exposition aux comprimés de dapagliflozine.

L'étude DELIVER a été réalisée pour évaluer l'effet des comprimés de dapagliflozine à 10 mg une fois par jour chez des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque et présentant une FEVG > 40 %. Voir 14 ÉTUDES CLINIQUES.

Ces données reflètent l'exposition de 3126 patients aux comprimés de dapagliflozine à 10 mg sur une durée médiane de 27 mois. Au total, on comptait 6426 années-patients d'exposition aux comprimés de dapagliflozine.

L'étude DAPA-HF comprenait 1926 patients (41 %) ayant un TFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m^2 et 719 patients (15 %) ayant un TFGe inférieur à 45 mL/min/1,73 m^2. Dans l'étude DELIVER, 1410 patients (22,5 %) avaient un TFGe inférieur à 45 mL/min/1,73 m^2, 1655 patients (26,5 %) avaient un TFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m^2 et 3187 patients (50,9 %) avaient un TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m^2. Dans ces deux études, on n'a observé aucune différence globale sur le plan de l'innocuité chez ces patients comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale. Les patients ayant un TFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m^2 ont été exclus de l'étude DAPA-HF et les patients ayant un TFGe inférieur à 25 mL/min/1,73 m^2 ont été exclus de l'étude DELIVER.

Parmi les 4744 patients âgés de plus de 65 ans participant à l'étude DAPA-HF, 2714 (57 %) étaient atteints d'ICFER. Dans l'étude DELIVER, 4751 patients (76,0 %) sur 6253 avaient plus de 65 ans. L'innocuité était comparable chez les patients âgés de 65 ans et moins et chez ceux de plus de 65 ans dans ces deux études. Il n'y avait pas de risque accru de manifestations liées à une déplétion volémique ou à une atteinte rénale aiguë.

Le nombre de patients présentant des manifestations liées à une déplétion volémique (y compris des cas d'hypotension, d'hypovolémie, de déshydratation ou d'hypotension orthostatique) était de 170 (7,2 %) et de 153 (6,5 %) dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozine et le groupe sous placebo, respectivement dans l'étude DAPA-HF. Des manifestations graves de symptômes évocateurs d'une déplétion volémique ont été rapportées

chez 23 patients (1,0 %) dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozine et chez 38 patients (1,6 %) dans le groupe sous placebo dans l'étude DAPA-HF, et chez 35 patients (1,1 %) dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozine et chez 31 patients (1,0 %) dans le groupe sous placebo dans l'étude DELIVER.

Dans l'étude DAPA-HF, le nombre de patients présentant des manifestations indésirables d'origine rénale était de 141 (6,0 %) et de 158 (6,7 %) dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozine et dans le groupe sous placebo, respectivement. Des manifestations indésirables graves d'origine rénale ont été rapportées chez 34 patients (1,4 %) dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozine et chez 58 patients (2,4 %) dans le groupe sous placebo. Dans l'étude DELIVER, 57 patients (1,8 %) ont présenté des manifestations indésirables rénales graves dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozine et 68 patients (2,2 %) dans le groupe sous placebo.

Des cas d'épisodes majeurs d'hypoglycémie et d'acidocétose diabétique ont été observés uniquement chez les patients atteints de diabète de type 2. Dans l'étude DAPA-HF, le nombre de patients présentant un épisode majeur d'hypoglycémie était de 4 (0,2 %) dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozine et de 4 (0,2 %) dans le groupe sous placebo. Le nombre de patients présentant une acidocétose diabétique était de 3 (0,1 %) dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozine; aucun patient n'a présenté ce type de manifestation dans le groupe sous placebo. Dans l'étude DELIVER, 6 patients (0,2 %) dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozine et 7 patients (0,2 %) dans le groupe sous placebo ont rapporté des épisodes majeurs d'hypoglycémie. Des cas d'acidocétose diabétique ont été rapportées en tant que manifestation indésirable chez 2 patients (0,1 %) atteints de diabète de type 2 dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozine et aucun patient n'a présenté ce type de manifestation dans le groupe sous placebo.

Dans l'étude DAPA-HF, aucun patient n'a présenté d'infections génitales graves dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozine et un patient a eu ce type de manifestation dans le groupe sous placebo. Sept patients (0,3 %) ont présenté des manifestations indésirables menant à l'arrêt du traitement à l'étude en raison d'infections génitales dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozine et aucun patient n'a cessé le traitement à l'étude en raison de ce type de manifestations dans le groupe sous placebo. Dans l'étude DELIVER, un patient (< 0,1 %) dans chaque groupe de traitement a rapporté une manifestation indésirable grave liée à une infection génitale. Trois patients (0,1 %) ont présenté des manifestations indésirables menant à l'arrêt du traitement à l'étude en raison d'infections génitales dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozine et aucun patient n'a cessé le traitement à l'étude en raison de ce type de manifestations dans le groupe sous placebo.

Le nombre de patients présentant des MIG liées à une infection des voies urinaires a été faible et comparable dans les études DAPA-HF et DELIVER. Dans l'étude DAPA-HF, 14 patients (0,6 %) ont présenté des manifestations graves liées à une infection des voies urinaires dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozine et 17 patients (0,7 %) dans le groupe sous placebo. Cinq patients (0,2 %) ont présenté des manifestations indésirables menant à l'arrêt du traitement à l'étude en raison d'infections des voies urinaires dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozine et 5 patients (0,2 %) dans le groupe sous placebo. Dans l'étude DELIVER, 41 patients (1,3 %) ont présenté des manifestations graves liées à une infection des voies urinaires dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozine et 37 patients (1,2 %) dans le groupe sous placebo. Treize patients (0,4 %) ont présenté des manifestations indésirables menant à l'arrêt du traitement à l'étude en raison d'infections des voies urinaires dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozine et 9 patients (0,3 %) dans le groupe

sous placebo.

Étude clinique chez des patients atteints de néphropathie chronique (étude DAPA-CKD)

L'étude DAPA-CKD a été réalisée pour évaluer l'innocuité et la tolérabilité des comprimés de dapagliflozine à 10 mg chez des patients adultes atteints de néphropathie chronique. Ces données reflètent l'exposition de 2149 patients aux comprimés de dapagliflozine à 10 mg pendant une période médiane de 27,3 mois. Au total, l'exposition aux comprimés de dapagliflozine se chiffrait à 4448 années-patients.

Des manifestations indésirables de symptômes évocateurs d'une déplétion volémique ont été rapportées chez 120 patients (5,6 %) dans le groupe traité par la dapagliflozine et chez 84 patients (3,9 %) dans le groupe sous placebo. Des manifestations indésirables graves de symptômes évocateurs d'une déplétion volémique ont été rapportées chez 16 patients (0,7 %) dans le groupe traité par la dapagliflozine et chez 15 patients (0,7 %) dans le groupe sous placebo.

Des manifestations indésirables rénales ont été signalées chez 144 patients (6,7 %) du groupe dapagliflozine et chez 169 patients (7,9 %) du groupe placebo. Des manifestations indésirables rénales graves ont été signalées chez 54 patients (2,5 %) du groupe dapagliflozine et chez 69 patients (3,2 %) du groupe placebo.

Trois patients (0,1 %) ont présenté des infections génitales graves dans le groupe sous comprimés de dapagliflozine et aucun patient n'a présenté ce type de manifestation dans le groupe sous placebo. Trois patients (0,1 %) ont présenté des manifestations indésirables menant à l'arrêt du traitement à l'étude en raison d'infections génitales dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozine et aucun patient n'a abandonné le traitement pour ce motif dans le groupe sous placebo.

Vingt-neuf patients (1,3 %) ont présenté des infections des voies urinaires graves dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozine et 18 patients (0,8 %) dans le groupe sous placebo. Huit patients (0,4 %) ont présenté des manifestations indésirables menant à l'arrêt du traitement à l'étude en raison d'infections des voies urinaires dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozine et 3 patients (0,1 %) dans le groupe sous placebo.

Des épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été signalés chez 14 (0,7 %) patients du groupe dapagliflozine et chez 28 (1,3 %) patients du groupe placebo, et ces épisodes n'ont été observés que chez les patients atteints de diabète de type 2. Des manifestations d'acidocétose diabétique n'ont été rapportées chez aucun patient du groupe comprimés de dapagliflozine, mais ont été signalées chez 2 patients atteints de diabète de type 2 du groupe placebo.

8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques

Patients atteints de diabète de type 2 traités pour 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

[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.

Troubles rénaux et urinaires : diminution du taux de filtration glomérulaire, nycturie
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : prurit génital, prurit vulvovaginal

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Patients atteints de diabète de type 2 traités pour atteindre l'équilibre glycémique

Hausses 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 les comprimés de 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*	
	Comprimés de dapagliflozine 10 mg	Placebo	Comprimés de dapagliflozine 10 mg	Placebo
Créatininémie, mcmol/L (mg/dL)				
Variation moyenne par rapport au départ	-3,62 (-0,041) n = 1 112	-0,71 (-0,008) n = 1 057	1,68 (0,019) n = 1 954	0,71 (0,008) n = 1 844
TFGe, mL/min/1,73 m^2				
Variation moyenne par rapport au départ	-4,174 n = 1 102	0,490 n = 1 048	-1,446 n = 1 954	-0,665 n = 1 844

*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 les comprimés de 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**	
	Comprimés de dapagliflozine 10 mg	Placebo	Comprimés de dapagliflozine 10 mg	Placebo
Hémoglobine, g/L (g/dL)				
Variation moyenne par rapport au départ	6,21 (0,621) n = 1 934	-1,38 (-0,138) n = 1 828	7,0 (0,70) n = 621	-2,1 (-0,21) n = 515
Hématocrite, %				
Variation moyenne par rapport au départ	2,30 n = 1 908	-0,33 n = 1 796	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 les comprimés de 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 les comprimés de 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 des comprimés de 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**	
	Comprimés de dapagliflozine 10 mg	Placebo	Comprimés de dapagliflozine 10 mg	Placebo
Taux sérique de phosphore inorganique, mcmol/L (mg/dL)				
Variation moyenne par rapport au départ	42,0	-12,9	38,7	6,5
	(0,13)	(-0,04)	(0,12)	(0,02)
	n = 1 954	n = 1 844	n = 627	n = 522
Hyperphosphatémie†				
Proportion de patients	1,7 %	0,7 %	3,0 %	1,6 %
	n = 1 178	n = 1 381	n = 2 001	n = 1 940

*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 ≥ 1,81 mmol/L (≥ 5,6 mg/dL) si le sujet est âgé de 17 à 65 ans ou ≥ 1,65 mmol/L (≥ 5,1 mg/dL) si le sujet est âgé de 66 ans ou plus

Variations lipidiques
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 les comprimés de 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**	
	Comprimés de dapagliflozine 10 mg	Placebo	Comprimés de dapagliflozine 10 mg	Placebo
Variations moyennes en pourcentage par rapport au départ				
Cholestérol total	2,5 % n = 1 851	0,0 % n = 1 747	2,1 % n = 550	-1,5 % n = 446
Cholestérol HDL	6,0 % n = 1 851	2,7 % n = 1 748	6,6 % n = 549	2,1 % n = 447
Cholestérol LDL	2,9 % n = 1 840	-1,0 % n = 1 736	2,9 % n = 542	-2,2 % n = 442
Triglycérides	-2,7 % n = 1 844	-0,7 % n = 1 736	-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 observées après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés après l'homologation des comprimés de 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'en 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 maculopapuleuse, 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)*	**Effet sur l'exposition à la dapagliflozine Rapport des moyennes géométriques corrigées (IC à 90 %)**		**Commentaire clinique**
		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
Sitagliptine (100 mg)	20 mg	0,958 (0,875, 1,049)	1,081 (1,031, 1,133)	Aucun ajustement posologique requis
Glimépiride (4 mg)	20 mg	1,006 (0,921, 1,097)	0,989 (0,958, 1,020)	Aucun ajustement posologique requis
Voglibose (0,2 mg trois fois par jour)	10 mg	1,040 (0,899, 1,204)	1,009 (0,954, 1,067)	Aucun ajustement posologique requis
Autres médicaments				
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 – 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
SV 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 Rapport des moyennes géométriques corrigées (IC à 90 %)**		**Commentaire clinique**
		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
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
		S-warfarine		
Warfarine (25 mg)***	Dose d'attaque de 20 mg, puis 10 mg une fois par jour pendant 7 jours	1,030 (0,994, 1,124)	1,068 (1,002, 1,138)	Aucun ajustement posologique requis
		R-warfarine		
		1,057 (0,977, 1,145)	1,079 (1,030, 1,130)	

* Dose unique, sauf indication contraire.
SV 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 medicaments : L'utilisation concomitante de la dapagliflozine et du lithium peut entraîner une réduction des concentrations sériques du lithium en raison d'une augmentation possible de la clairance urinaire du lithium. Un ajustement de la dose du lithium pourrait s'avérer nécessaire.

Interactions pharmacodynamiques

Diurétiques : Les comprimés de 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-plante médicinale

Les effets des plantes 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 des comprimés de dapagliflozine, 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

Il a été montré *in vitro* que la dapagliflozine est un puissant inhibiteur compétitif et réversible du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). La dapagliflozine améliore l'équilibre glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 en réduisant la réabsorption rénale du glucose, ce qui entraîne l'excrétion de l'excédent de glucose dans l'urine (glycosurie) et procure des bienfaits cardiorénaux. Le principal métabolite humain de la dapagliflozine, le 3-O-glucuronide de dapagliflozine, est 2500 fois moins actif sur le SGLT2 et ne devrait pas exercer d'activité pharmacologique aux doses d'importance clinique.

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, la 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 valeur du Ki (constante d'inhibition) du SGLT2 humain est 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.

Bienfaits cardio-rénaux

La dapagliflozine augmente l'apport en sodium au tube contourné distal ce qui entraîne une hausse de la rétroaction tubuloglomérulaire et une réduction de la pression intraglomérulaire. Cet effet, combine avec la diurèse osmotique, entraîne une réduction de la surcharge volémique, une diminution de la tension artérielle et une diminution de la précharge et de la post-charge du coeur, ce qui peut avoir des effets bénéfiques sur le remodelage cardiaque et la fonction diastolique, et préserver la fonction rénale. Les autres effets comprennent une augmentation de l'hématocrite et une réduction du poids corporel.

Les bienfaits de la dapagliflozine sur les plans cardiovasculaire et rénal semblent dépasser l'effet hypoglycémiant et ils ne sont pas limités aux patients diabétiques.

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 observe 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 mcmol/L (0,33 mg/dL à 0,87 mg/dL).

Fragment N-terminal du propeptide natriurétique de type B (NT-proBNP) : Dans l'étude DAPA-HF, après 8 mois, la variation moyenne du taux de NT-proBNP par rapport aux valeurs initiales était de - 196 pg/mL dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozine et de 101 pg/mL dans le groupe sous placebo. Voir 14 ÉTUDES CLINIQUES.

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'ASCτ à l'état d'équilibre de la dapagliflozine après l'administration uniquotidienne de doses de 10 mg de dapagliflozine étaient de 158 ng/mL et de 628 ng.h/mL, respectivement. Les concentrations plasmatiques maximales de la 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 hypoglycémiants. 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 particulières et états pathologiques

- **Enfants :** 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'$ASC_{éq}$ 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 =1 147) 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 en fonction du poids chez les patients, qu'ils soient atteints de diabète ou non. 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 réalisées auprès de sujets sains et de patients qui ont été utilisées 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. L'incidence 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. Conformément aux résultats précédents, l'ASC prédite par le modèle était plus élevée chez les patients atteints de néphropathie chronique que chez ceux ayant une fonction rénale normale, et n'était pas vraiment différente entre les patients avec une néphropathie chronique qui étaient atteints de diabète de type 2 et ceux qui ne l'étaient pas.

- **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. 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. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

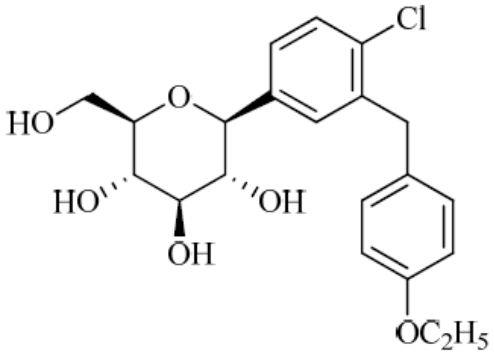
12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	dapagliflozine
Nom chimique :	(1S)-1,5-Anhydro-1-C-[4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl]-D-glucitol
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{21}H_{25}ClO_6$ 408,88 g/mol (dapagliflozine)
Formule développée :	
Propriétés physicochimiques :	La dapagliflozine est une poudre blanche ou blanc cassé. Elle est soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans le cyclohexane et l'eau.

14. ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

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

Nº de l'étude	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, vs placebo Voie orale, 24 semaines + 78 semaines Groupe 2 : dapagliflozine à 5 ou 10 mg, le matin	64 - 76/ 410/ 485 (CD) 34, 39/ 73/ 73 (CD)	52,6 48,1	47/53 64/36

Nº de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N par groupe/ N traité par la dapagliflozine/ total	Âge moyen	Sexe (% H/F)
		Voie orale, 24 semaines + 78 semaines			
Ajout à la metformine en traitement d'association					
2	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	4 groupes : dapagliflozine à 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, double insu, contrôlée par placebo	2 groupes : dose de dapagliflozine ajustée à 2,5, 5 ou 10 mg ou dose de glipizide ajustée à 5, 10, ou 20 mg Traitement de fond : metformine à ≥ 1500 mg Voie orale, 52 semaines +52 semaines + 52 semaines	406 - 408/ 406/ 814 (CD)	58,4	55/45
Ajout à une sulfonylurée 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 sulfonylurée en traitement d'association					
5	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	2 groupes : dapagliflozine à10 mg ou placebo Traitement de fond : metformine à ≥ 1500 mg et une sulfonylurée (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 mg) Voie orale, 24 semaines + 24 semaines	225 - 226/ 225/ 451 (CD)	55,0	55/45
Ajout à l'insuline en traitement d'association					
7	Multicentrique, répartition aléatoire,	4 groupes : dapagliflozine à 2,5, 5, ou 10 mg ou placebo	196 - 212/ 610/	59,3	48/52

Nº de l'étude	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	Traitement de fond : insuline à ≥ 30 UI/jour ± 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	807 (CD)		
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
Essais cliniques chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque					
9	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	Dapagliflozine à 10 mg ou placebo	2373 – 2371/ 2368/ 4744	66	77/23
10	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	Dapagliflozine à 10 mg ou placebo	3131 – 3132/ 3126/ 6263	72	56/44
Étude clinique menée chez des patients atteints de néphropathie chronique					
11	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	Dapagliflozine à 10 mg ou placebo	2152/ 2152/ 4304	61,8	67/33

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

Les comprimés de dapagliflozine ont été étudiés en monothérapie et en association avec d'autres antidiabétiques, dont la metformine, le glimépiride ou l'insuline. Les comprimés de dapagliflozine ont également été étudiés 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 les comprimés de 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'HbA1c, 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'HbA1c 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'HbA1c 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 les comprimés de dapagliflozine ont obtenu de plus fortes réductions du taux d'HbA1c que les patients recevant un placebo ou le traitement témoin chez les sujets dont le taux d'HbA1c initial était égal ou supérieur à 9 %.

Étude sur les issues 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.

Études cliniques menées chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque (DAPA-HF et DELIVER)

DAPA-HF
Une étude de phase III a été réalisée pour évaluer l'effet de la dapagliflozine à 10 mg une fois par jour comparativement à celui d'un placebo en plus du traitement de référence sur les décès d'origine CV ainsi que les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et les visites urgentes liées à l'insuffisance cardiaque chez des patients atteints d'ICFER (classe fonctionnelle II à IV de la *New York Heart Association* [NYHA]). Les comprimés de dapagliflozine ont entraîné une réduction statistiquement significative de la fréquence des événements du critère d'évaluation principal composé des décès d'origine CV ainsi que des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des visites urgentes liées à l'insuffisance cardiaque comparativement au placebo; les trois composants ont contribué à l'effet du traitement.

DELIVER
L'étude DELIVER a été réalisée pour évaluer l'effet de la dapagliflozine à 10 mg une fois par jour comparativement à celui d'un placebo en lien avec le critère d'évaluation composé du décès d'origine CV, de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou de la consultation urgente liée à une insuffisance cardiaque (ci-après appelé décès d'origine CV ou événement lié à une IC) chez les patients ayant une IC et un TFGe > 40 % (classe II-IV de la NYHA). Comparativement au placebo, les comprimés de dapagliflozine ont entraîné une réduction statistiquement significative de l'incidence du critère d'évaluation principal composé du décès d'origine CV ou d'un événement lié à une IC chez l'ensemble des participants et dans le sousgroupe des patients ayant une FEVG < 60 %.

Étude clinique menée chez des patients atteints de néphropathie chronique (étude DAPA-CKD)

L'étude DAPA-CKD a été réalisée pour évaluer l'effet des comprimés de dapagliflozine à 10 mg une fois par jour comparativement à celui d'un placebo en plus du traitement de référence chez

des patients atteints de néphropathie chronique. Les comprimés de dapagliflozine a entraîné une réduction statistiquement significative de la fréquence des événements du critère d'évaluation principal composé de la diminution soutenue de ≥ 50 % du TFGe, de l'atteinte de la néphropathie terminale et du décès d'origine CV ou rénale.

14.2 Résultats des études

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 des comprimés de 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'HbA1c était ≥ 7 % et ≤ 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'HbA1c et de la glycémie à jeun par rapport au placebo ont été observées à la semaine 24 avec dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg le matin et se sont maintenues à long terme. Globalement, l'administration de comprimés de dapagliflozine le soir a donné un profil d'innocuité et d'efficacité comparable à l'administration de comprimés de 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	Comprimés de dapagliflozine 5 mg n = 64†	Comprimés de dapagliflozine 10 mg n = 70†	Placebo n = 75†
Taux d'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)	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA1c < 7 % ajusté par rapport au départ	44,2 %¶	50,8 %¶	31,6 %
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)	

Paramètre d'efficacité	Comprimés de dapagliflozine 5 mg n = 64†	Comprimés de dapagliflozine 10 mg n = 70†	Placebo n = 75†
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 des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.

§ Valeur p < 0,001 vs 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 les comprimés de 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 ≥ 7 % et ≤ 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, de 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 les comprimés de dapagliflozine en traitement d'appoint à la metformine

Paramètre d'efficacité	Comprimés de dapagliflozine 5 mg + metformine n = 137†	Comprimés de 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 ajustée‡)	–0,70	–0,84	–0,30

Paramètre d'efficacité	Comprimés de dapagliflozine 5 mg + metformine n = 137†	Comprimés de dapagliflozine 10 mg + metformine n = 135†	Placebo + metformine n = 137†
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée‡) (IC à 95 %)	–0,41§ (–0,61; –0,21)	–0,54§ (–0,74; –0,34)	
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	–1,3	–0,3
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée‡) (IC à 95 %)	−0,9§ (−1,3; −0,5)	-1,0§ (−1,4; −0,6)	
Poids corporel (kg)			
Valeur moyenne au départ	84,73	86,28	87,74
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée‡)	–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 vs placebo + metformine.

¶ Valeur p < 0,05 vs 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 noninfériorité contrôlée par le glipizide d'une durée de 52 semaines visant à évaluer les comprimés de 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 comprimés 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 les comprimés de 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 13, le traitement par les comprimés de dapagliflozine a entrainé 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 noninfériorité prédéfinie de 0,35 %). Des réductions statistiquement significatives (p < 0,0001) du poids corporel ont été

observées sous comprimés de dapagliflozine comparativement au glipizide.

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

Paramètre d'efficacité	Comprimés de dapagliflozine + metformine n = 400†	Glipizide + metformine n = 401†
Taux d'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 ajustée‡)	0,00¶	
(IC à 95%)	(-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‡)	−4,65§	
(IC à 95%)	(-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 ≥ 7 % et ≤ 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 les comprimés de 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 des comprimés de dapagliflozine à 2,5 mg, des comprimés de 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 les comprimés de 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 les comprimés de dapagliflozine en association avec une sulfonylurée (glimépiride)

Paramètre d'efficacité	Comprimés de dapagliflozine 5 mg + glimépiride n = 142†	Comprimés de 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 de départ (moyenne)	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 (moyenne ajustée‡)(IC à 95 %)	−2,4§ (−3,2; −1,5)	−2,7§ (−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 vs placebo.

§§ Valeur p < 0,0091 vs 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 ≥ 7 % et ≤ 10,5 %) ont participé à une étude à double insu et contrôlée par placebo de 24 semaines visant à évaluer les comprimés de 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 de la dapagliflozine à 10 mg ou un placebo après une période préliminaire de 8 semaines sous placebo. L'ajustement de la dose de comprimés 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 les comprimés de 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 comprimés de 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 les comprimés de dapagliflozine en association avec la metformine et une sulfonylurée

Paramètre d'efficacité	Comprimés de dapagliflozine à 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 des 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 $p < 0,0001$ vs placebo.

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

Au total, 452 patients atteints de diabète de type 2 et dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA1c ≥ 7 % et ≤ 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 des comprimés de 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 les comprimés de 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 les comprimés de 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 les comprimés de dapagliflozine en association avec la sitagliptine avec ou sans metformine (ensemble intégral des données et strate avec ou sans metformine)

Paramètre d'efficacité	Comprimés de dapagliflozine à 10 mg + sitagliptine + ou - met n = 223[†]	Placebo + sitagliptine + ou - met n = 224[†]	Comprimés de dapagliflozine à 10 mg + sitagliptine n = 110[†]	Placebo + sitagliptine n = 111[†]	Comprimés de dapagliflozine à 10 mg + sitagliptine + met n = 113[†]	Placebo + sitagliptine + met n = 113[†]
Taux 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
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 ajustée[‡]) (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[‡]) (IC à 95 %)	-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
Valeur moyenne au départ	91,02	89,23	88,01	84,20	93,95	94,17
Variation par rapport	-2,14	-0,26	-1,91	-0,06	-2,35	-0,47

Paramètre d'efficacité	Comprimés de dapagliflozine à 10 mg + sitagliptine + ou - met n = 223†	Placebo + sitagliptine + ou - met n = 224†	Comprimés de dapagliflozine à 10 mg + sitagliptine n = 110†	Placebo + sitagliptine n = 111†	Comprimés de dapagliflozine à 10 mg + sitagliptine + met n = 113†	Placebo + sitagliptine + met n = 113†
au départ (moyenne ajustée‡)						
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 vs 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 ≥ 7,5 % et ≤ 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 les comprimés de 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, des comprimés de 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, les comprimés de 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 (tableau18); l'effet des comprimés de 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	Comprimés de dapagliflozine 5 mg + insuline n = 211[†]	Comprimés de 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; -,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 vs placebo.

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

Essai sur les issues cardiovasculaires chez des patients atteints de diabète de type 2

DECLARE-TIMI 58 (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 des comprimés de 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 noninfériorité entre les comprimés de 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 noninfériorité 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 cardiovasculaire[2].

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 ≥ 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 6 974 (40,6 %) en avaient une. Au total, 8 582 patients ont été répartis au hasard pour recevoir des comprimés de dapagliflozine à 10 mg et 8 578, 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 les comprimés de 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/m^2. Au départ, 10,0 % des patients avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque. Le TFGe moyen était de 85,2 mL/min/1,73 m^2, 7,4 % des patients avaient un TFGe < 60 mL/min/1,73 m^2 et 45,1 % avaient un TFGe ≥ 60 à < 90 mL/min/1,73 m^2. Au départ, 30,3 % des patients présentaient une microalbuminurie ou une macroalbuminurie (rapport albumine/créatinine urinaire ≥ 3,39 à ≤ 33,9 mg/mmol ou > 33,9 mg/mmol, 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 sulfonylurée, 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 bêta-bloquants, 34,9 % par des bloqueurs des canaux calciques, 22,0 % par des diurétiques thiazidiques et 10,5 % par des diurétiques de l'anse.

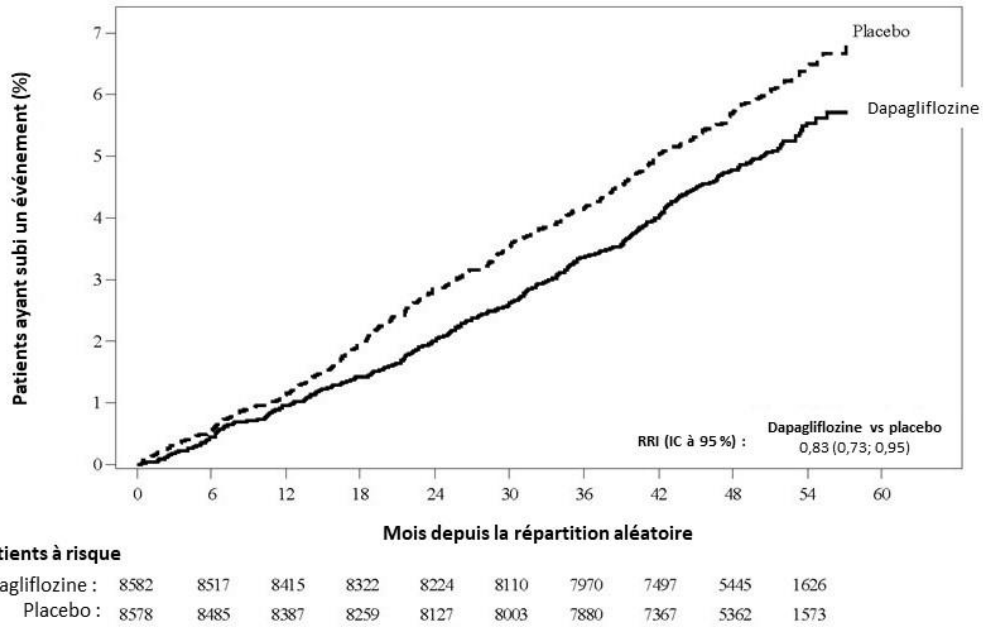
Les résultats ont montré l'innocuité des comprimés de dapagliflozine sur le plan CV (évaluée selon une marge de noninfériorité de 1,3 par rapport au placebo pour le critère composé de décès d'origine CV, d'IM ou d'AVC ischémique [ECVM]; test unilatéral, p < 0,001).

Les comprimés de dapagliflozine se sont révélés supérieurs au placebo dans la réduction de l'incidence 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

[2] Les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité peuvent être utilisés lorsque l'un ou l'autre de ces critères d'évaluation permet, par ses résultats favorables, de conclure à l'efficacité. Les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité dans l'étude DECLARE-TIMI 58 ont été évalués de façon indépendante et en parallèle. Pour limiter l'erreur de type 1, le risque a été réparti entre les deux principaux critères d'évaluation.

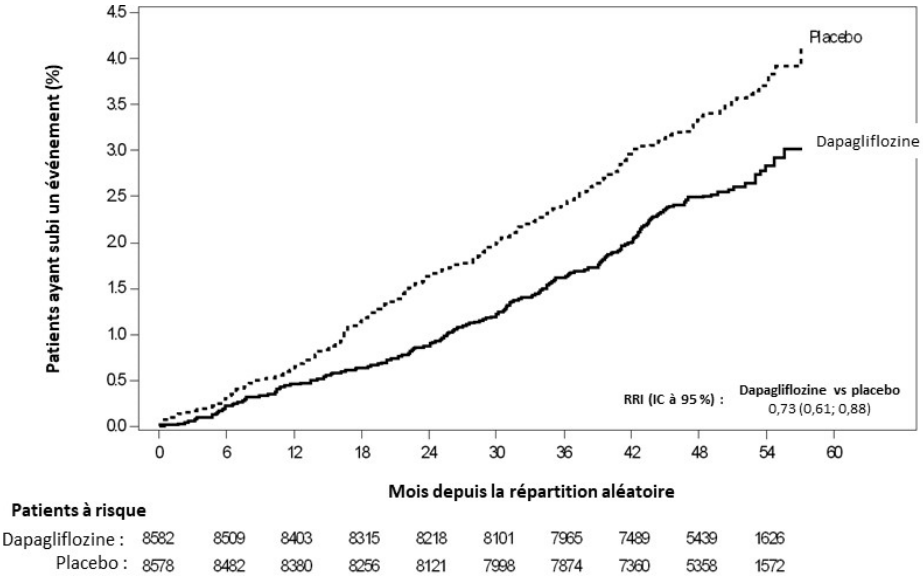
ce critère indiquent que la différence dans l'effet du traitement était due aux hospitalisations pour insuffisance cardiaque (RRI : 0,73 [IC à 95 % : 0,61; 0,88]) et qu'il n'y avait pas de différence claire dans les décès d'origine CV (RRI : 0,98 [IC à 95 % : 0,82; 1,17]) (figure 2).

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



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.

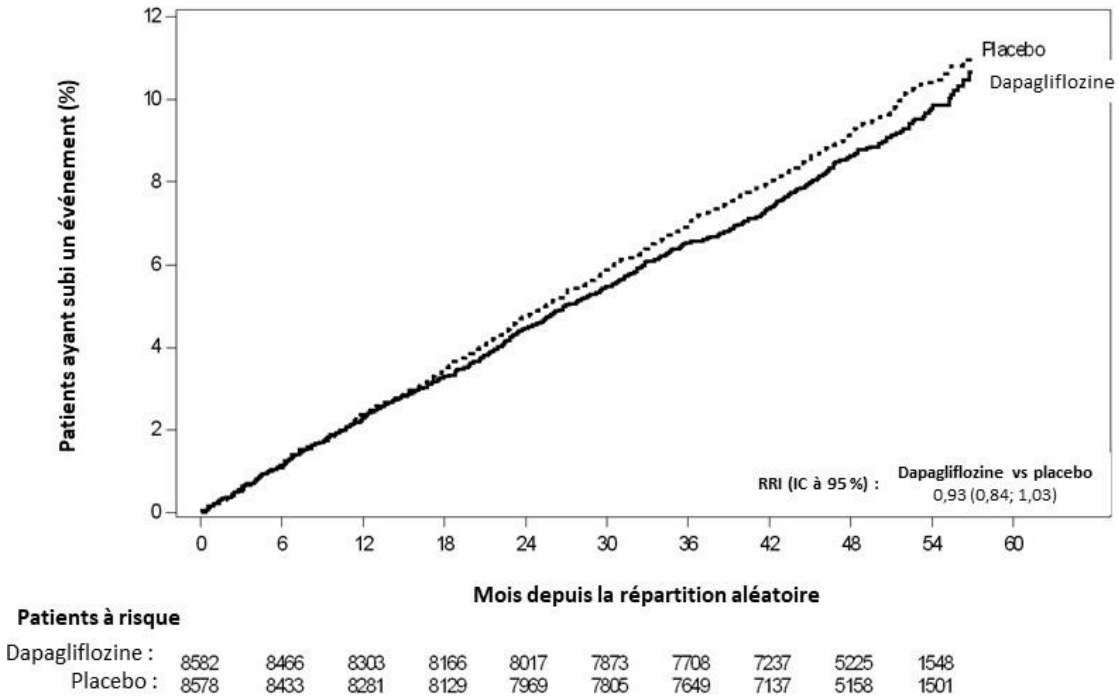
Figure 2 Temps écoulé avant la survenue de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'étude DECLARE-TIMI 58



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 des comprimés de 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 l'incidence 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



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

	Patients ayant subi un événement, n (%)		RRI (IC à 95 %)†	Valeur p‡
Paramètre d'efficacité	**Comprimés de dapagliflozine à 10 mg n = 8582**	**Placebo n = 8578**		
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 ischémique	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; IC = intervalle de confiance; IM = infarctus du myocarde; N = nombre de patients; RRI = rapport des risques instantanés; TFGe = taux 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.

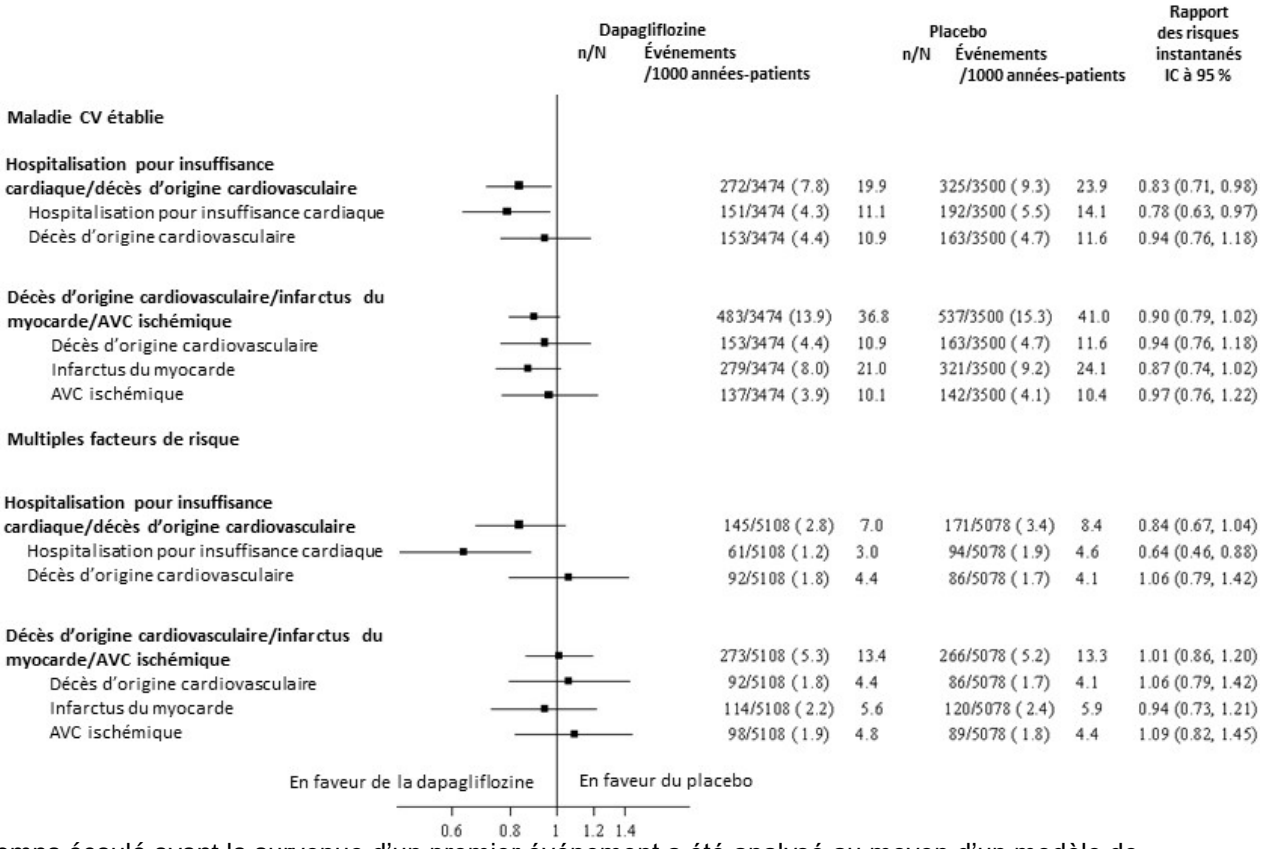
‡ La supériorité par rapport au placebo à l'égard de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou du décès d'origine CV et la supériorité par rapport au placebo à l'égard des ECVM ont été vérifiées en parallèle à la suite de la procédure de test fermé au niveau α = 0,0231 (valeur bilatérale). Étant 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 α = 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.

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

§§ Diminution confirmée et soutenue de ≥ 40 % du TFGe jusqu'à < 60 mL/min/1,73 m^2, néphropathie terminale (dialyse ≥ 90 jours ou transplantation rénale, diminution confirmée et soutenue du TFGe < 15 mL/min/1,73 m^2), 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 des comprimés de 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 2 226 patients atteints d'insuffisance rénale légère. La variation moyenne du taux d'HbA1c par rapport au départ et la réduction moyenne du taux d'HbA1c corrigée selon le placebo à 24 semaines étaient de -1,03 % et -0,54 %, respectivement, pour les comprimés de dapagliflozine à 5 mg (n = 545) et de -1,03 % et -0,54 %, respectivement, pour les comprimés de 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 des comprimés de 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 m^2) : 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 m^2 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 m^2 (insuffisance rénale modérée – sous-groupe présentant une néphropathie chronique de stade 3A), dont l'équilibre glycémique était inadéquat, ont été traités par les comprimés de dapagliflozine à 10 mg ou ont reçu un placebo. À la semaine 24, les comprimés de dapagliflozine à 10 mg (n = 159) a entraîné des réductions statistiquement significatives du taux d'HbA1c 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 les comprimés de dapagliflozine réalisée auprès de patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale modérée (néphropathie chronique de stade 3A, TFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m^2)

Paramètre d'efficacité	**Comprimés de dapagliflozine 10 mg n = 159**	**Placebo n = 161**
Taux d'HbA1c (%)		
Valeur moyenne au départ	8,35	8,03
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée*)	-0,37§	-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 m^2) : L'efficacité des comprimés de dapagliflozine a été évaluée dans une étude menée auprès de 252 patients diabétiques ayant un TFGe ≥ 30 à < 60 mL/min/1,73 m^2. Le traitement par les comprimés de dapagliflozine n'a pas procuré une variation significative du taux d'HbA1c 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 m^2), les comprimés de dapagliflozine à 5 mg (n = 35) ont entraîné une variation moyenne du taux d'HbA1c corrigée selon le placebo à 24 semaines de -0,37 % (IC à 95 % : -0,83; 0,10) et les comprimés de dapagliflozine à 10 mg (n = 32) ont entraîné une variation moyenne du taux d'HbA1c 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 m^2); 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'HbA1c par rapport au départ et la réduction moyenne du taux d'HbA1c 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 les comprimés de 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 les comprimés de 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, 1 876 patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire ont été répartis au hasard pour recevoir des comprimés de 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'HbA1c ≥ 7,0 % et ≤ 10,0 %), malgré un traitement stable par des antidiabétiques oraux et/ou de l'insuline. Quatre-vingt-seize pour cent des patients traités par les comprimés de 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, les comprimés de dapagliflozine à 10 mg ont produit une amélioration significative du taux d'HbA1c 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 les comprimés de 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 les comprimés de dapagliflozine à un placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire

	Étude 8		Étude 9	
Paramètre d'efficacité	**Comprimés de dapagliflozine 10 mg + traitement habituel n = 455†**	**Placebo + traitement habituel n = 459†**	**Comprimés de 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 les comprimés de dapagliflozine à 10 mg a réduit la tension artérielle systolique corrigée selon le placebo en moyenne de -1,3 à -5,3 mmHg 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 2

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 des comprimés de 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 comprimés de 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).

Études cliniques menées chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque

DAPA-HF (étude 9)
L'étude DAPA-HF (*Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure*) était une étude internationale, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo menée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe fonctionnelle II à IV de la *New York Heart Association* [NYHA]) ayant une fraction d'éjection réduite (FEVG ≤ 40 %) pour comparer l'effet des comprimés de dapagliflozine à celui d'un placebo, lorsqu'ils sont ajoutés au traitement de fond de référence, sur la fréquence des décès d'origine CV, des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des consultations à l'urgence liées à l'insuffisance cardiaque.

Parmi les 4 744 patients, 2 373 ont été répartis au hasard pour recevoir des comprimés de dapagliflozine à 10 mg et 2 371, un placebo; ces patients ont été suivis pendant une période médiane de 18 mois. L'âge moyen des patients de l'étude était de 66 ans (36 % des patients avaient entre 66 et 75 ans et 21 % avaient plus de 75 ans); 77 % des patients étaient de sexe masculin, 70 % de race blanche, 5 % de race noire ou afro-américaine et 24 % d'origine asiatique.

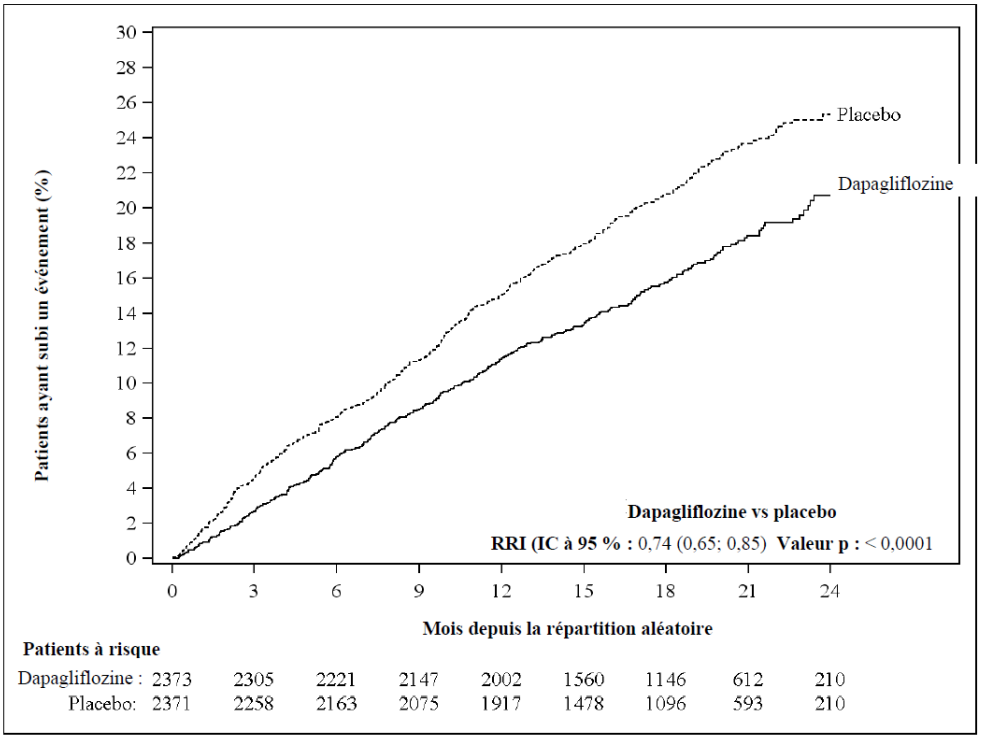
Au départ, 67,5 % des patients présentaient une insuffisance cardiaque de classe II de la NYHA, 31,6 %, de classe III et 0,9 %, de classe IV; la FEVG médiane était de 32 %. Au total, 42 % des patients de chaque groupe de traitement présentaient des antécédents de diabète de type 2 auxquels se sont ajoutés 3 % des patients de chaque groupe qui avaient été classés comme atteints de diabète de type 2 en raison d'un taux d'HbA1c ≥ 6,5 % au moment de l'inscription et de la répartition aléatoire.

Au départ, tous les patients recevaient le traitement de référence. Au total, 94 % des patients recevaient un IECA, un ARA ou un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (IRAN, 11 %), 96 %, un bêta-bloquant, 71 %, un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM), 93 %, un diurétique et 26 % portaient un dispositif implantable (avec fonction de défibrillation).

Les patients ayant un TFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m^2 au moment de l'inscription ont été inclus dans l'étude. Le TFGe moyen était de 66 mL/min/1,73 m^2; 41 % des patients avaient un TFGe < 60 mL/min/1,73 m^2 et 15 %, un TFGe < 45 mL/min/1,73 m^2.

Les comprimés de dapagliflozine ont entraîné une réduction statistiquement significative de la fréquence des événements du critère d'évaluation principal composé des décès d'origine CV, des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des consultations urgentes liées à l'insuffisance cardiaque comparativement au placebo (RRI : 0,74 [IC à 95 % : 0,65 à 0,85]; p < 0,0001). Les courbes des événements survenus dans les groupes comprimés de dapagliflozine et placebo se sont séparées très tôt et ont continué de diverger pendant toute la période de l'étude (figure 5).

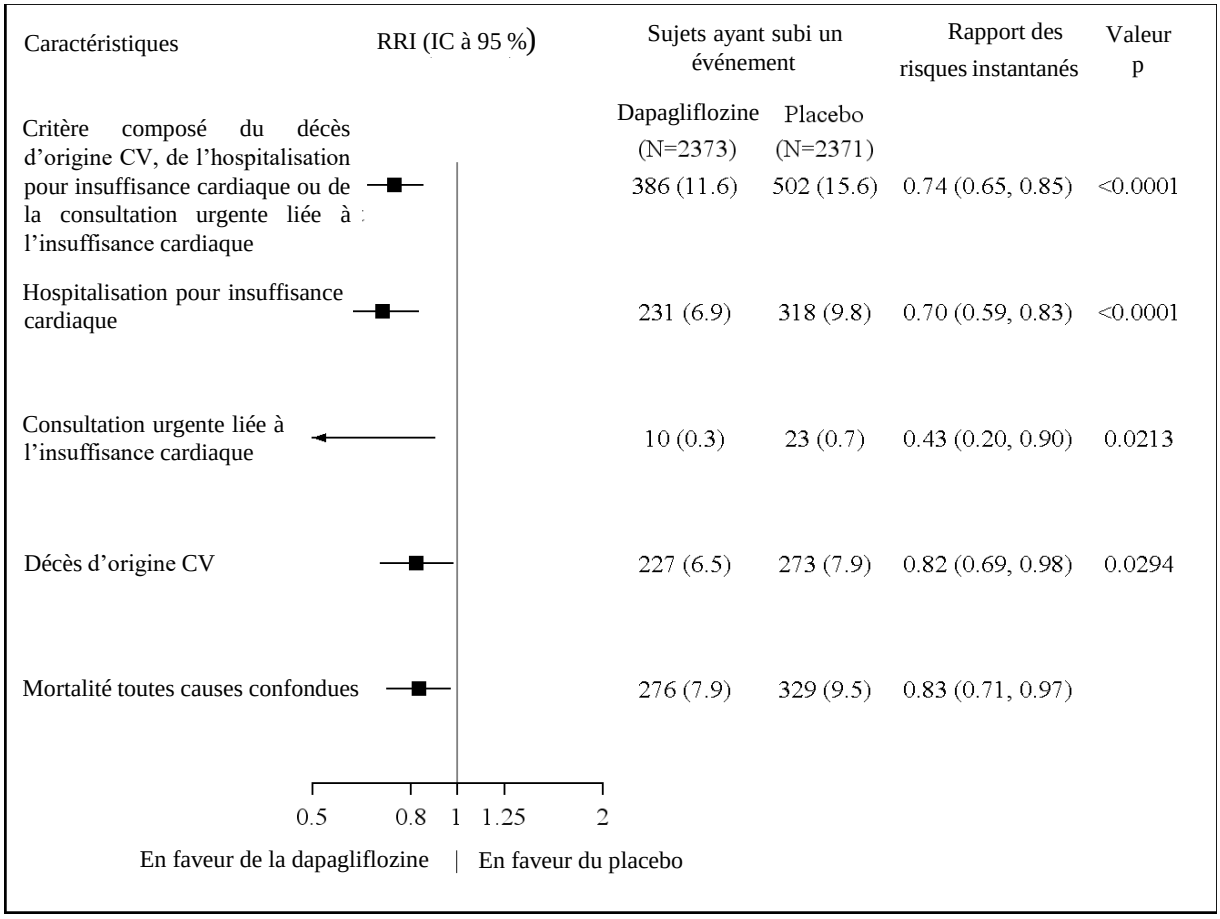
Figure 5 - Temps écoulé avant la survenue du premier événement du critère composé des décès d'origine CV, des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des consultations urgentes liées à l'insuffisance cardiaque



Une consultation urgente liée à l'insuffisance cardiaque a été définie comme une évaluation urgente et imprévue par un médecin, p. ex. dans un service des urgences, qui a nécessité un traitement en raison de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque (autre qu'une simple augmentation de la dose de diurétiques par voie orale).
Le terme « Patients à risque » désigne le nombre de patients à risque au début de la période.

Chacun des trois composants du critère d'évaluation principal a contribué à l'effet du traitement (figure 6). Il y a eu peu de consultations urgentes liées à l'insuffisance cardiaque. Les comprimés de dapagliflozine ont également réduit la fréquence des décès d'origine CV et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (RRI : 0,75 [IC à 95 % : 0,65 à 0,85]; p < 0,0001).

Figure 6 - Effets du traitement sur les événements du critère d'évaluation principal et sur chacun de ses composants

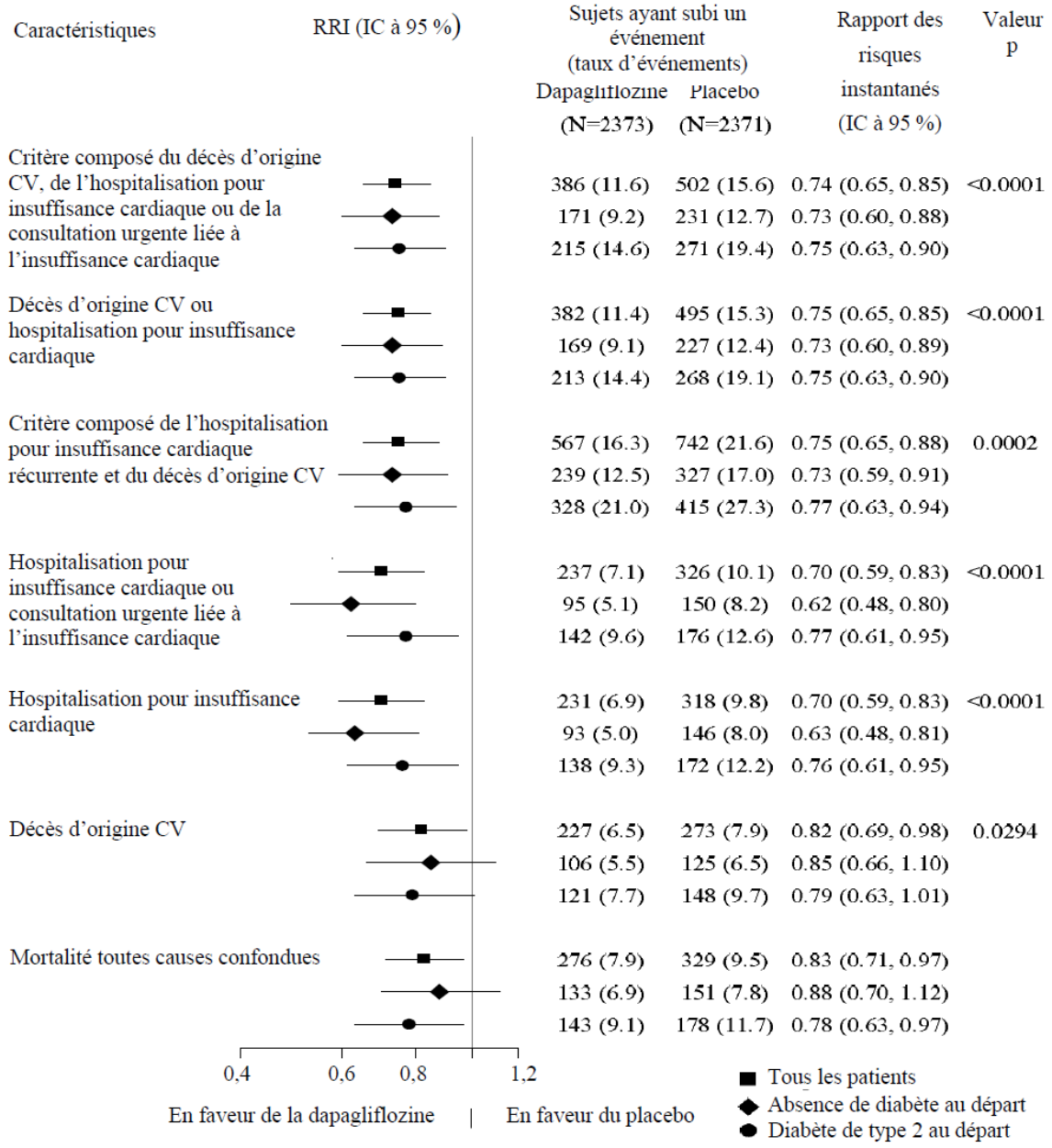


Une consultation urgente liée à l'insuffisance cardiaque a été définie comme une évaluation urgente et imprévue par un médecin, p. ex. dans un service des urgences, qui a nécessité un traitement en raison de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque (autre qu'une simple augmentation de la dose de diurétiques par voie orale).
Le nombre de premiers événements des composants du critère principal est le nombre réel de premiers événements de chaque composant et ne correspond pas au nombre total d'événements du critère d'évaluation composé.
Le taux d'événements correspond au nombre de sujets ayant subi un événement par 100 années-patients de suivi. Les valeurs p des composants individuels sont nominales.
La supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo quant aux critères d'évaluation secondaires a été testée en utilisant une méthode d'analyse hiérarchique. Comme le critère rénal composé, qui précédait la mortalité toutes causes confondues dans la séquence d'analyse, n'était pas statistiquement significatif, la mortalité toutes causes confondues n'a pas été incluse dans les analyses de confirmation.

Les comprimés de dapagliflozine ont également réduit le nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (première et récurrentes) et de décès d'origine CV; 567 événements se sont produits dans le groupe comprimés de dapagliflozine comparativement à 742 dans le groupe placebo (rapport des taux : 0,75 [IC à 95 % : 0,65 à 0,88]; p = 0,0002).

Les bienfaits thérapeutiques des comprimés de dapagliflozine ont été observés chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, tant chez ceux qui étaient atteints de diabète de type 2 que chez les sujets non diabétiques (figure 7).

Figure 7 - Effets du traitement chez l'ensemble des patients, les patients atteints de diabète de type 2 et les patients non diabétiques

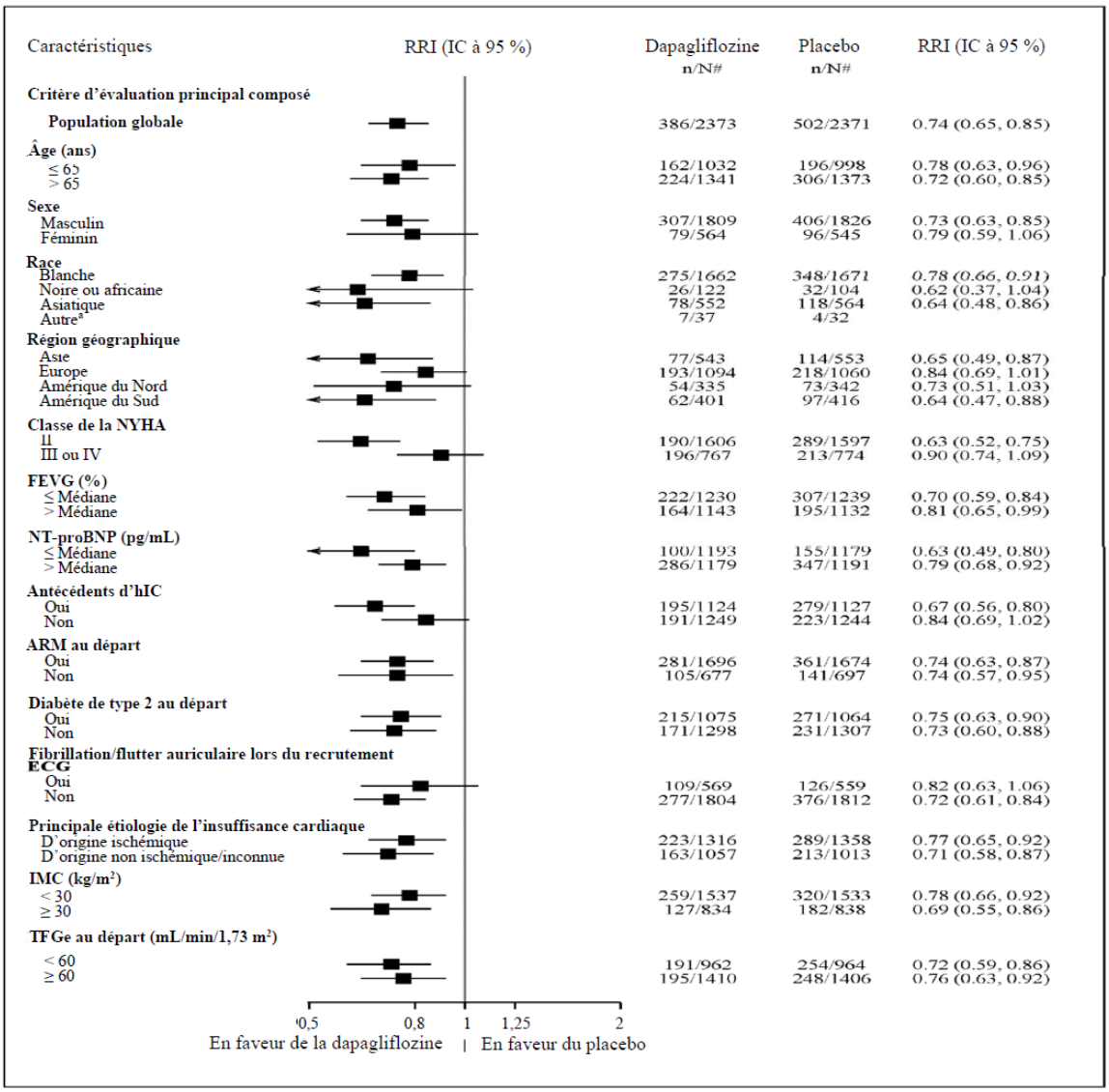


Une consultation urgente liée à l'insuffisance cardiaque a été définie comme une évaluation urgente et imprévue par un médecin, p. ex. dans un service des urgences, qui a nécessité un traitement en raison de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque (autre qu'une simple augmentation de la dose de diurétiques par voie orale).
Dans le cas du critère composé des hospitalisations pour insuffisance cardiaque récurrente et des décès d'origine CV, les paramètres présentés sont le rapport des taux et le nombre d'événements au lieu du rapport des risques instantanés et du nombre de sujets ayant subi un événement.
Le nombre de premiers événements des composants du critère principal est le nombre réel de premiers événements de chaque composant et ne correspond pas au nombre total d'événements du critère d'évaluation composé.

Le taux d'événements correspond au nombre de sujets ayant subi un événement par 100 années-patients de suivi, ou, dans le cas du critère composé des hospitalisations pour insuffisance cardiaque récurrente et des décès d'origine CV, au nombre moyen d'événements par 100 années-patients.
Les valeurs p des composants du critère d'évaluation principal composé sont nominales.
La supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo quant au critère d'évaluation secondaire a été testée en utilisant une méthode d'analyse hiérarchique. Comme le critère rénal composé, qui précédait la mortalité toutes causes confondues dans la séquence d'analyse, n'était pas statistiquement significatif, la mortalité toutes causes confondues n'a pas été incluse dans les analyses de confirmation.

Les bienfaits thérapeutiques des comprimés de dapagliflozine par rapport au placebo sur les événements du critère d'évaluation principal ont aussi été observés dans d'autres sous-groupes importants (figure 8).

Figure 8 - Effets du traitement sur le critère d'évaluation principal composé par sous-groupes



[a] Les estimations du rapport des risques instantanés ne sont pas présentées pour les sous-groupes dans lesquels moins de 15 événements se sont produits chez l'ensemble des patients des deux

groupes.
n/N# Nombre de sujets ayant subi un événement/nombre de sujets dans le sous-groupe.
NT-proBNP = fragment N-terminal du propeptide natriurétique de type B; hIC = hospitalisation pour insuffisance cardiaque. ARM = antagoniste des récepteurs muscariniques; NYHA = New York Heart Association; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche; ECG = électrocardiographie; IMC = indice de masse corporelle; TFGe = taux de filtration glomérulaire estimé; RRI = rapport des risques instantanés; IC= intervalle de confiance.

Résultats rapportés par les patients – Symptômes d'insuffisance cardiaque
L'effet du traitement par les comprimés de dapagliflozine sur les symptômes d'insuffisance cardiaque a été évalué au moyen du score total des symptômes au *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (STS- KCCQ), qui permet de quantifier la fréquence et l'intensité des symptômes d'insuffisance cardiaque, notamment la fatigue, l'œdème périphérique, la dyspnée et l'orthopnée. Les scores vont de 0 à 100, les plus élevés reflétant un meilleur état de santé.

Le traitement par les comprimés de dapagliflozine a procuré des bienfaits statistiquement significatifs et cliniquement pertinents comparativement au placebo en ce qui a trait aux symptômes d'insuffisance cardiaque comme en témoigne la variation entre le début et le 8e mois du STS-KCCQ (rapport de supériorité [*win ratio*] : 1,18 [IC à 95 % : 1,11 à 1,26]; p < 0,0001). La fréquence et l'intensité des symptômes ont tous les deux contribué aux résultats. Des bienfaits ont été observés à la fois dans l'atténuation des symptômes d'insuffisance cardiaque et dans la prévention de l'aggravation de ces symptômes.

Dans les analyses des patients ayant répondu au traitement, la proportion de ceux qui ont connu une amélioration cliniquement importante du STS-KCCQ entre le début et le 8e mois, définie comme une différence de 5 points ou plus, a été plus élevée dans le groupe sous comprimés de dapagliflozine que dans le groupe placebo (risque relatif approché [RRA] : 1,15; IC à 95 % : 1,08 à 1,23). La proportion de patients qui ont connu une aggravation cliniquement importante, définie comme une différence de 5 points ou plus, a été moins élevée dans le groupe sous comprimés de dapagliflozine que dans le groupe placebo (RRA : 0,84; IC à 95 % : 0,78 à 0,90). Les bienfaits observés avec la dapagliflozine se sont maintenus lorsqu'étaient utilisés des seuils plus prudents exigeant une variation cliniquement importante d'une plus grande ampleur, soit une augmentation de 10 points (RRA : 1,15; IC à 95 % : 1,08 à 1,22), une augmentation de 15 points (RRA : 1,14; IC à 95 % : 1,07 à 1,22), ou une diminution de 10 points (RRA : 0,85; IC à 95 % : 0,79 à 0,92).

DELIVER (étude 10)
L'étude DELIVER (*Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure*) était une étude internationale, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo menée chez des patients âgés de ≥ 40 ans atteints d'insuffisance cardiaque (classe II-IV de la NYHA) et présentant une FEVG > 40 % et des signes d'une cardiopathie structural pour comparer l'effet des comprimés de dapagliflozine à 10 mg une fois par jour à celui d'un placebo, comme traitement d'appoint au traitement de référence, sur l'incidence du critère d'évaluation composé du décès d'origine CV, de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de la consultation urgente liée à l'insuffisance cardiaque. Les patients ayant des antécédents connus de cardiomyopathie infiltrative (p. ex. amyloïdose) ont été exclus de l'étude. Les patients inclus dans l'étude DELIVER présentaient un taux de NT-proBNP ≥ 300 pg/mL (ou un taux de NT-proBNP ≥ 600 pg/mL chez les patients ayant une fibrillation/flutter auriculaire continu).

Parmi les 6263 patients, 3131 ont été répartis au hasard pour recevoir les comprimés de

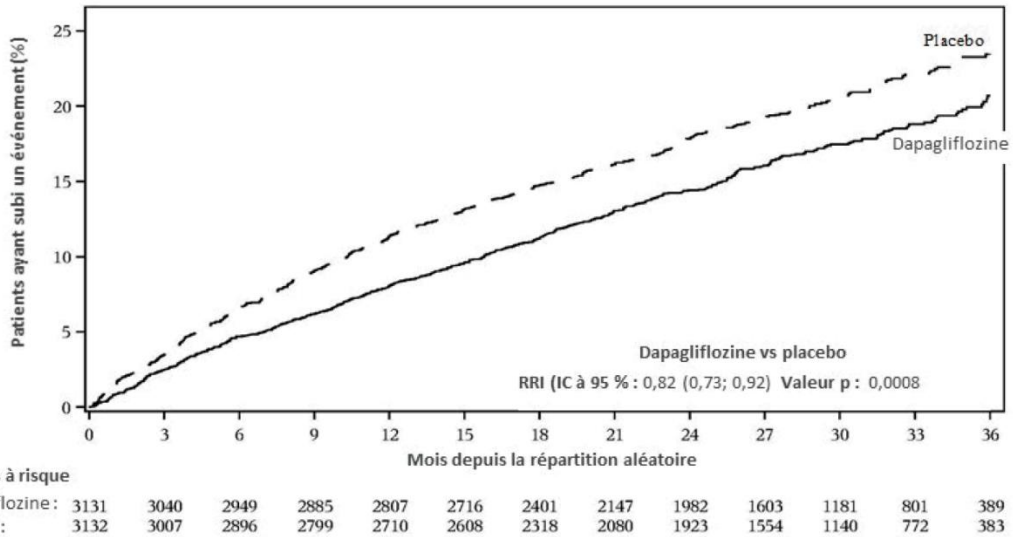
dapagliflozine à 10 mg, et 3132, un placebo; ces patients ont été suivis pendant une période médiane de 28 mois. L'étude comprenait 654 patients (10 %) atteints d'insuffisance cardiaque subaiguë (définie lors de la répartition aléatoire durant l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou dans les 30 jours suivant la sortie de l'hôpital), et ces patients ne devaient plus recevoir de traitement intraveineux pour l'insuffisance cardiaque pendant au moins 12 heures avant l'inscription à l'étude et 24 heures avant la répartition aléatoire. L'âge moyen de la population de l'étude était de 72 ans, 56 % étaient des hommes, 71 % étaient de race blanche, 3 % étaient de race noire ou afro-américaine et 20 % étaient d'origine asiatique.

Au départ, 75 % des patients présentaient une insuffisance cardiaque de classe II de la NYHA, 24 %, de classe III et 0,3 %, de classe IV. La FEVG médiane était de 54 %; 34 % des patients avaient une FEVG ≤ 49 %, 36 % avaient une FEVG de 50 à 59 % et 30 % avaient une FEVG ≥ 60 %. Dans chaque groupe de traitement, 45 % avaient des antécédents de diabète de type 2. Le traitement déjà reçu au depart comprenait des iECA/ARA/IRAN (77 %), des bêta-bloquants (83 %), des diurétiques (98 %) et des ARM (43 %).

Les patients ayant un TFGe ≥ 25 mL/min/1,73 m^2 au moment de l'inscription ont été inclus dans l'étude. Le TFGe moyen était de 61 mL/min/1,73 m^2; 49 % des patients avaient un TFGe < 60 mL/min/1,73 m^2, 23 % avaient un TFGe < 45 mL/min/1,73 m^2 et 3 % avaient un TFGe < 30 mL/min/1,73 m^2.

Les comprimés de dapagliflozine se sont révélés supérieurs au placebo dans la réduction de l'incidence du critère d'évaluation principal composé du décès d'origine cardiovasculaire, de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou de la consultation urgente liée à une insuffisance cardiaque (RRI : 0,82 [IC à 95 % : 0,73; 0,92]; p = 0,0008). Le nombre de patients à traiter selon la durée de l'étude (suivi médian de 28 mois) était de 32 (IC à 95 % : 20, 82). Les courbes des événements survenus dans les groupes des comprimés de dapagliflozine et placebo divergeaient très tôt et cette séparation était maintenue pendant toute la période de l'étude (Figure 9).

Figure 9 - Temps écoulé avant la première survenue du critère composé du décès d'origine cardiovasculaire, de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou de la consultation urgente liée à l'insuffisance cardiaque

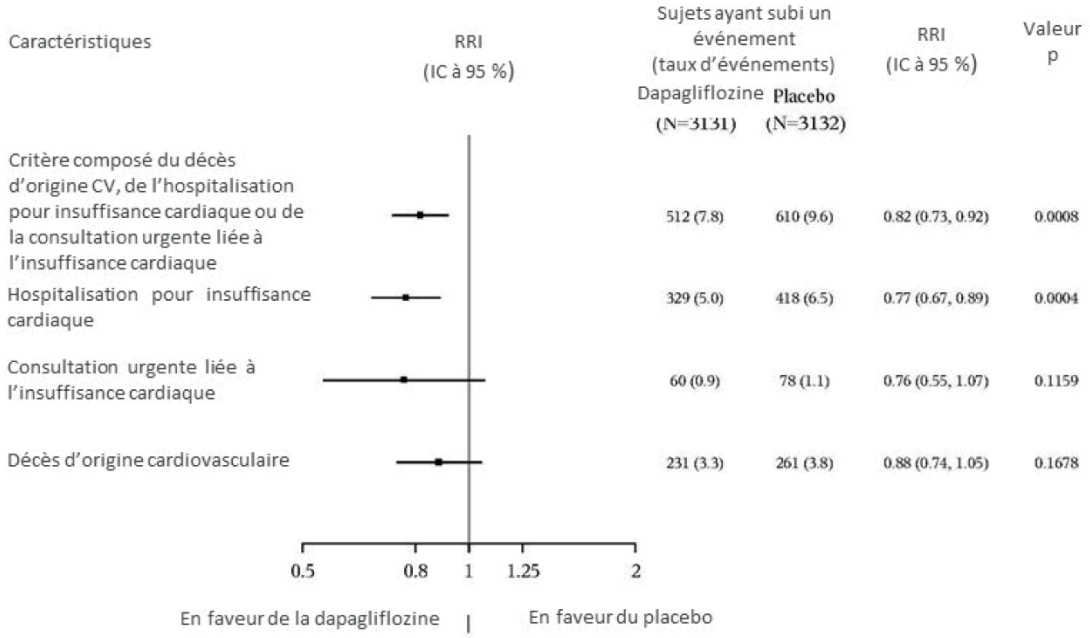


Une consultation urgente liée à l'insuffisance cardiaque a été définie comme une évaluation urgente et

imprévue par un médecin, p. ex. dans un service des urgences, qui a nécessité un traitement en raison de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque (autre qu'une simple augmentation de la dose de diurétiques par voie orale).
Le terme « Patients à risque » désigne le nombre de patients à risque au début de la période.

Chacun des trois composants du critère d'évaluation principal composé a contribué à l'effet du traitement (Figure 10).

Figure 10 - Effets du traitement sur les événements du critère d'évaluation principal composé et sur chacun de ses composants



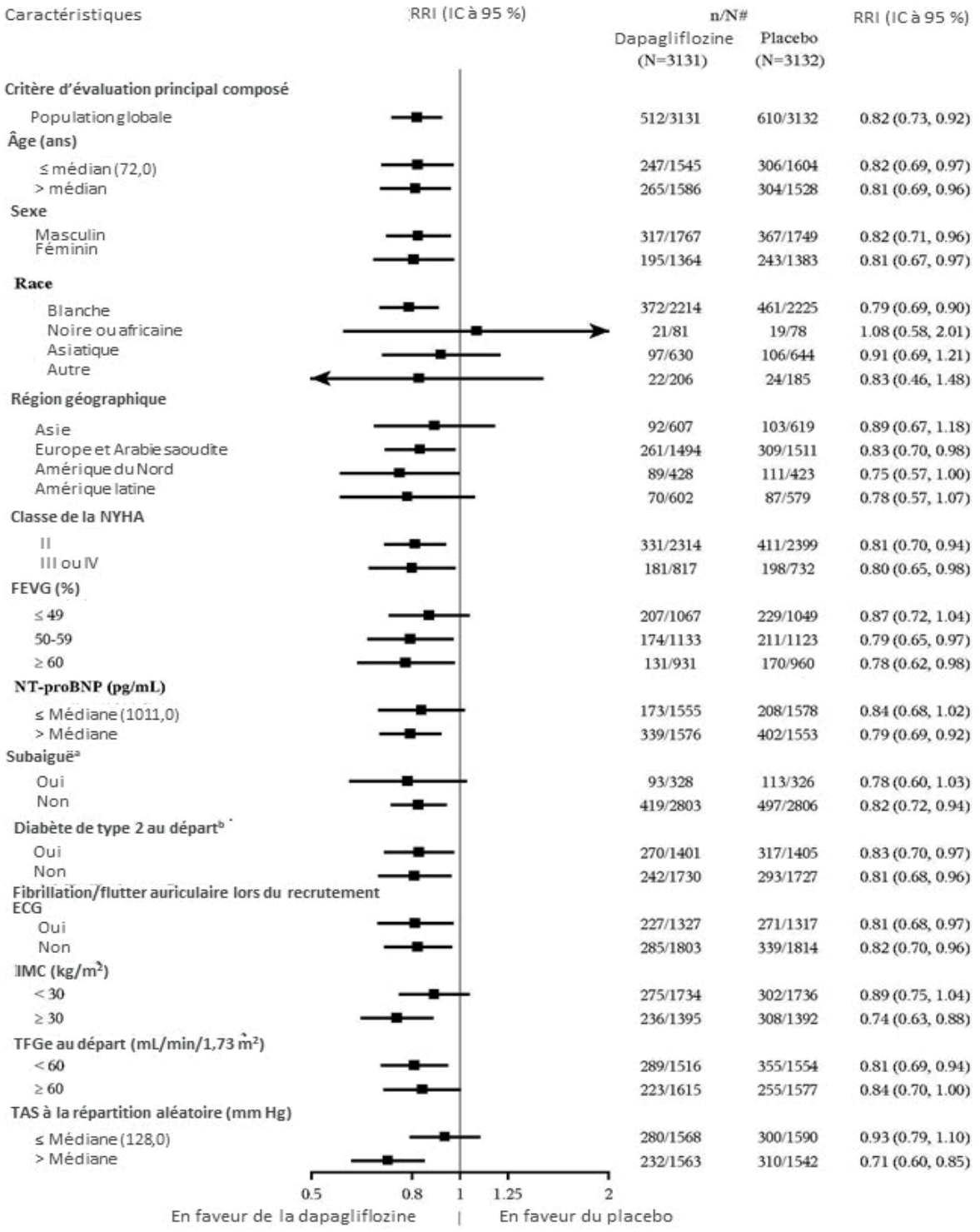
Une consultation urgente liée à l'insuffisance cardiaque a été définie comme une évaluation urgente et imprévue par un médecin, p. ex. dans un service des urgences, qui a nécessité un traitement en raison de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque (autre qu'une simple augmentation de la dose de diurétiques par voie orale).
Le volet « décès d'origine CV » du critère d'évaluation principal ne comprenait pas le décès de cause indéterminée.
Le nombre de premiers événements liés aux composants individuels est le nombre réel de premiers événements de chaque composant et ne correspond pas au nombre total d'événements du critère d'évaluation composé.
Les taux d'événements sont présentés comme le nombre de sujets ayant subi un événement par 100 années-patients de suivi. Les valeurs p des composants individuels sont nominales. Le décès d'origine cardiovasculaire, présenté ici comme un composant du critère d'évaluation principal, a également été analysé dans le plan de contrôle de l'erreur de type 1 comme critère d'évaluation secondaire.

Les comprimés de dapagliflozine se sont révélés supérieurs au placebo dans la réduction du nombre total d'événements liés à une insuffisance cardiaque (première hospitalisation et hospitalisation récurrente pour insuffisance cardiaque ou consultations urgentes liées à une insuffisance cardiaque) et de décès d'origine cardiovasculaire; on a signalé 815 événements dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozine vs 1057 événements dans le groupe sous placebo (rapport des taux : 0,77 [IC à 95 % : 0,67; 0,89]; p = 0,0003).

Les bienfaits du traitement par les comprimés de dapagliflozine par rapport au placebo en lien avec le critère d'évaluation principal ont été observés dans tous les sous-groupes de patients ayant une FEVG ≤ 49 %, de 50 à 59 % et ≥ 60 %. Les effets étaient également constants dans

tous les autres sous-groupes importants (Figure 11).

Figure 11 - Effets du traitement en lien avec le critère d'évaluation principal composé par sous-groupes



[a] Défini lors de la répartition aléatoire durant l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou dans les 30 jours suivant la sortie de l'hôpital.

[b] Défini en fonction des antécédents de diabète de type 2. Cette analyse n'inclut pas le diabète de type 2 comme facteur de stratification.
n/N : nombre de sujets ayant subi un événement/nombre de sujets dans le sous-groupe.

Résultats rapportés par les patients – Symptômes d'insuffisance cardiaque

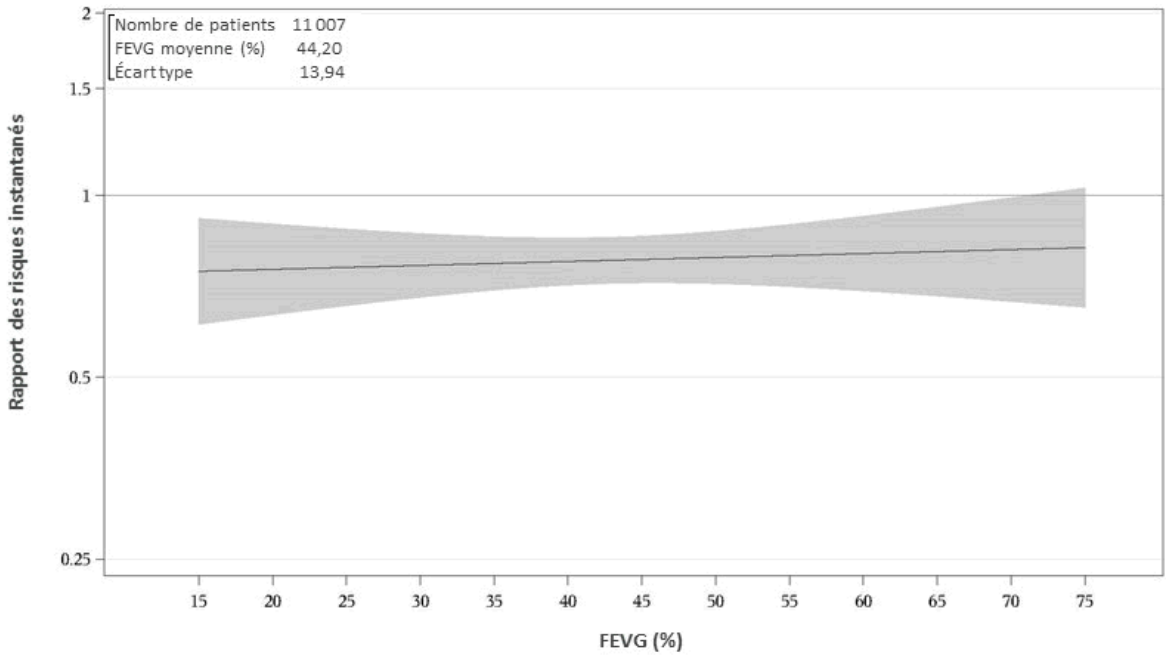
Le traitement par les comprimés de dapagliflozine a procuré un bienfait statistiquement significatif par rapport au placebo en ce qui a trait aux symptômes d'insuffisance cardiaque, comme en témoigne la variation entre le début et le 8e mois du STS-KCCQ (rapport de supériorité [win ratio] : 1,11 [IC à 95 % : 1,03 à 1,21]; p = 0,0086). La fréquence et l'intensité des symptômes ont toutes les deux contribué aux résultats.

Dans les analyses des patients ayant répondu au traitement, une aggravation cliniquement importante, définie comme étant de 5 points ou plus, a été moins élevée dans le groupe traité par les comprimés de dapagliflozine que dans le groupe sous placebo (rapport de cotes [RC] : 0,78; IC à 95 % : 0,64 à 0,95). Le bienfait observé avec les comprimés de dapagliflozine s'est maintenu lorsqu'un seuil plus prudent de 14 points ou plus était utilisé pour définir une aggravation (RC : 0,70; IC à 95 % : 0,55 à 0,88). La proportion de patients qui ont obtenu une amélioration cliniquement importante du STS-KCCQ entre le début et le 8e mois ne différait pas entre les groupes de traitement.

Insuffisance cardiaque dans les études DAPA-HF et DELIVER

Dans une analyse des données regroupées des études DAPA-HF et DELIVER, l'effet du traitement par les comprimés de dapagliflozine en lien avec le critère d'évaluation composé du décès d'origine cardiovasculaire, de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou de la consultation urgente liée à une insuffisance cardiaque a été constant dans tout le spectre des valeurs de FEVG (Figure 12).

Figure 12 - Effet du traitement en lien avec le critère d'évaluation principal composé (décès d'origine cardiovasculaire, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou consultation urgente liée à l'insuffisance cardiaque) par rapport à la FEVG au depart



Définitions utilisées des critères d'évaluation principaux pour chaque étude. Dans DAPA-HF, le critère d'évaluation principal comprenait le décès de cause indéterminée. Dans DELIVER, le critère d'évaluation principal ne comprenait pas le décès de cause indéterminée. Les données de la FEVG entre 15 % et 75 % sont présentées dans la figure. Au départ, 0,5 % des patients avaient une FEVG < 15 % et 0,7 % avaient une FEVG > 75 %.

Dans une analyse préétablie des données regroupées provenant des sujets et tirées des études DAPA-HF et DELIVER, par comparaison au placebo, les comprimés de dapagliflozine a réduit le risque de décès d'origine cardiovasculaire (RRI de 0,85 [IC à 95 % : 0,75; 0,96], p = 0,0115). Les deux études ont contribué à cet effet.

<u>Essai clinique chez des patients atteints de néphropathie chronique</u>

Étude DAPA-CKD (étude 11)

L'étude DAPA-CKD (*Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease*) était une étude internationale, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, menée chez des patients atteints de néphropathie chronique ayant un TFGe ≥ 25 à ≤ 75 mL/min/1,73 m^2 et une albuminurie (rapport albumine/créatinine urinaire [RACU]) ≥ 22,6 et ≤ 565 mg/mmol pour comparer l'effet des comprimés de dapagliflozine à celui d'un placebo, lorsqu'ils sont ajoutés au traitement de fond de référence. Les patients atteints de polykystose rénale, de néphropathie lupique ou de vascularite à anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA) étaient exclus de l'étude. Les patients qui avaient reçu un traitement immunosuppresseur contre leur néphropathie primaire ou secondaire dans les 6 mois précédant l'inscription à l'étude étaient aussi exclus de l'étude. L'objectif principal était de déterminer l'effet des comprimés de dapagliflozine comparativement à celui d'un placebo sur la réduction de la fréquence des

événements du critère d'évaluation composé de la diminution soutenue du TFGe de ≥ 50 %, de l'aggravation vers la néphropathie terminale (définie comme un TFGe soutenu de < 15 mL/min/1,73 m^2, un traitement de dialyse chronique ou une transplantation rénale) et du décès d'origine CV ou rénale.

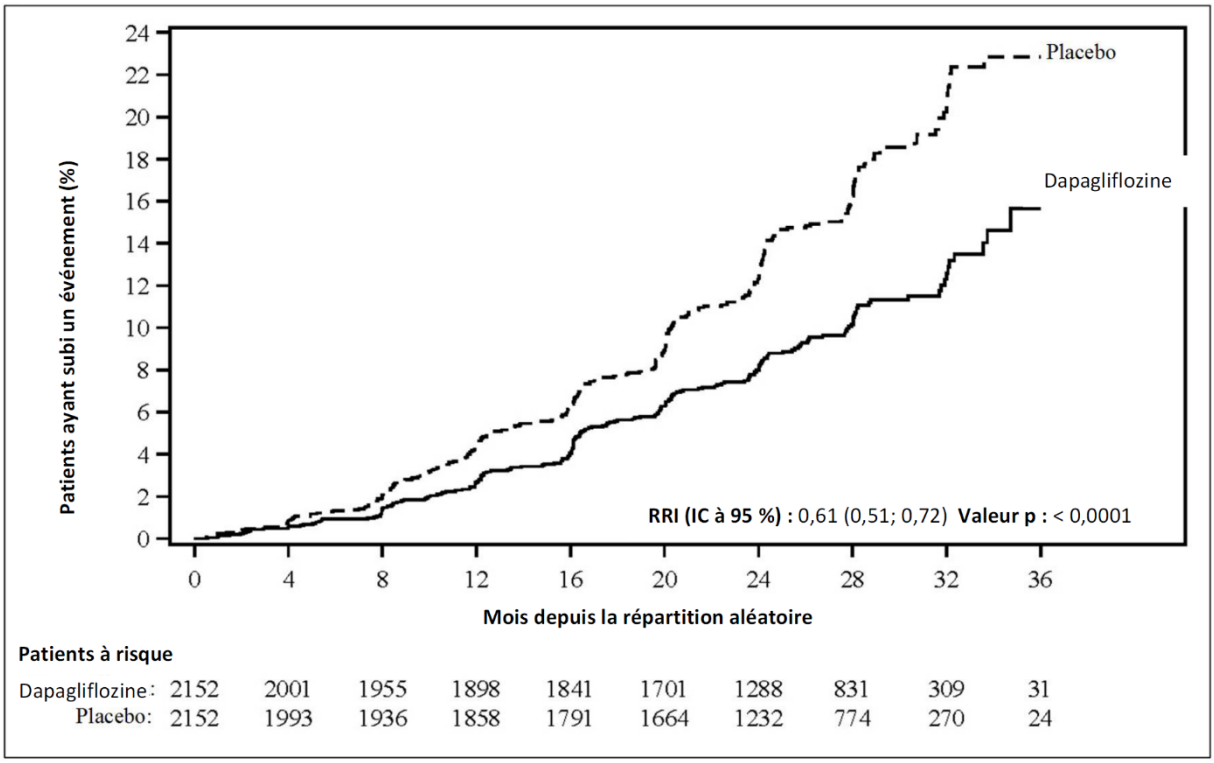
Au total, 4304 patients ont été affectés aléatoirement aux comprimés de dapagliflozine à 10 mg (N = 2152) ou au placebo (N = 2152) une fois par jour et ont été suivis pendant une période médiane de 28,5 mois. Le traitement se poursuivait si le TFGe chutait en deçà de 25 mL/min/1,73 m^2 au cours de l'étude et pouvait se poursuivre dans les cas où une dialyse était nécessaire.

L'âge moyen des patients était de 61,8 ans; 66,9 % des patients étaient de sexe masculin, 53,2 %, de race blanche, 4,4 %, de race noire ou afro-américaine et 34,1 %, d'origine asiatique.

Au départ, le TFGe moyen était de 43,1 mL/min/1,73 m^2 et le RACU médian, de 107,3 mg/mmol; 10,5 % des patients avaient un TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m^2, 30,9 %, un TFGe de 45 à < 60 mL/min/1,73 m^2, 44,1 %, un TFGe de 30 à < 45 mL/min/1,73 m^2 et 14,5 %, un TFGe < 30 mL/min/1,73 m^2. Dans cette population, 67,5 % des patients étaient atteints de diabète de type 2. Les causes les plus fréquentes de la néphropathie chronique étaient la néphropathie diabétique (58,3 %), la néphropathie ischémique/hypertensive (16,0 %) et la glomérulonéphrite chronique (16,1 %; néphropathie à IgA : 6,3 %; glomérulosclérose segmentaire focale : 2,7 %). La tension artérielle systolique moyenne était de 137,1 mm Hg. Globalement, 37,4 % des patients avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire et 10,9 %, des antécédents d'insuffisance cardiaque. Au total, 97,0 % des patients étaient traités par un inhibiteur de l'ECA ou un ARA.

Les comprimés de dapagliflozine se sont révélés supérieurs au placebo dans la réduction de la fréquence des événements du critère d'évaluation principal composé de la diminution soutenue du TFGe de ≥ 50 %, de l'aggravation vers la néphropathie terminale, ou du décès d'origine CV ou rénale (RRI : 0,61 [IC à 95 % : 0,51 à 0,72]; *p* = 0,0001). Le graphique de Kaplan-Meier montre que les courbes des événements survenus sous comprimés de dapagliflozine et sous placebo ont commencé à se séparer à 4 mois et ont continué à diverger pendant la période de l'étude (Figure 13).

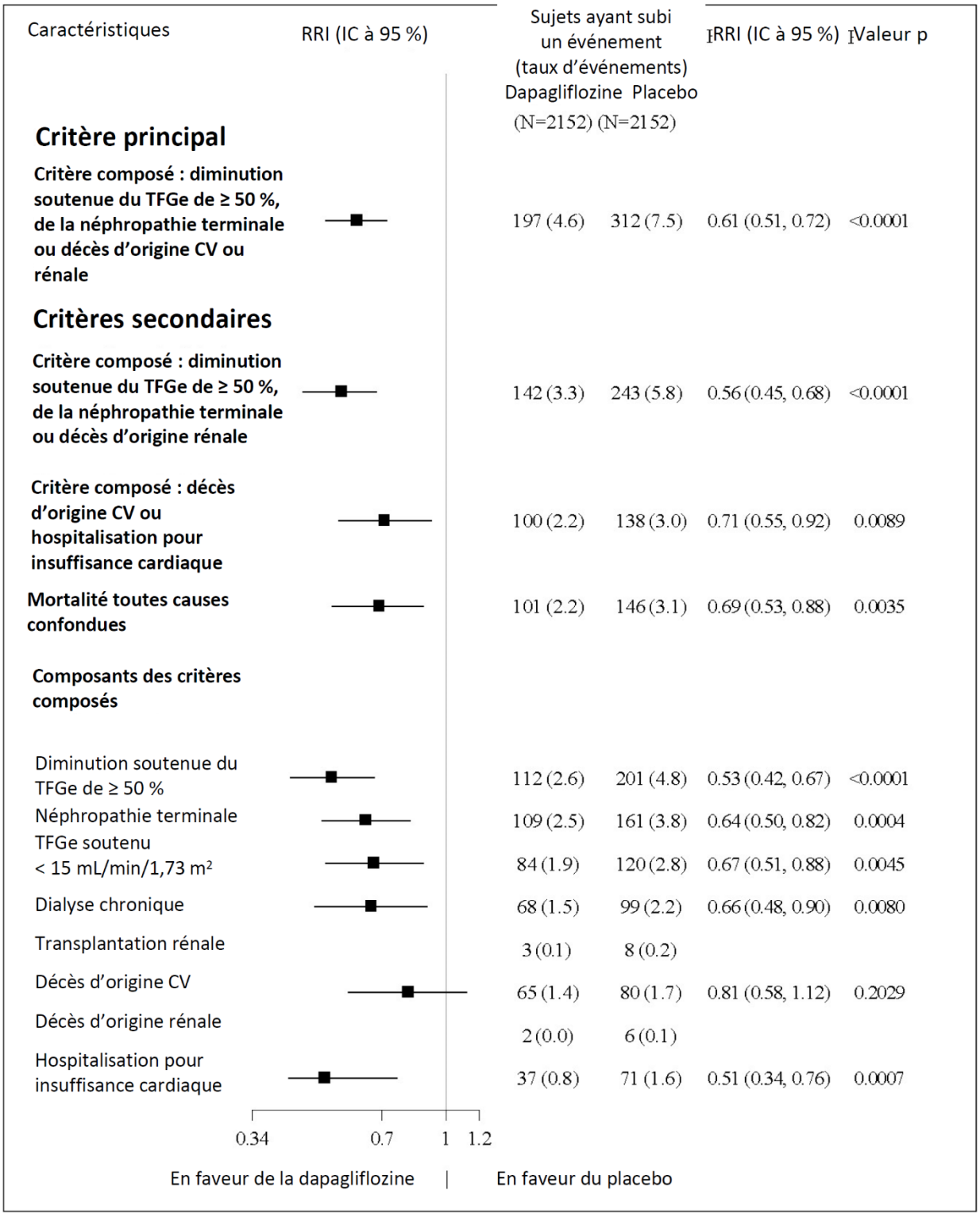
Figure 13 - Temps écoulé avant la survenue d'un premier événement du critère d'évaluation principal composé de la diminution soutenue du TFGe de ≥ 50 %, de la néphropathie terminale ou du décès d'origine CV ou rénale



Le terme « Patients à risqué » désigne le nombre de patients à risque au début de la période. 1 mois correspond à 30 jours.
La valeur p présentée est bilatérale. Le RRI et la valeur p ont été obtenus à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox.

Comprimés de dapagliflozine a également réduit la fréquence des événements du critère d'évaluation composé de la diminution soutenue du TFGe de ≥ 50 %, de la néphropathie terminale ou du décès d'origine rénale (RRI : 0,56 [IC à 95 % : 0,45 à 0,68]; p < 0,0001) et celle du critère d'évaluation composé du décès d'origine CV ou de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (RRI : 0,71 [IC à 95 % : 0,55 à 0,92]; p = 0,0089), de même que celle de la mortalité toutes causes confondues (RRI : 0,69 [IC à 95 % : 0,53 à 0,88]; p = 0,0035).

Figure 14 - Effets du traitement sur les événements des critères d'évaluation principal et secondaires composés ainsi que leurs composants individuels

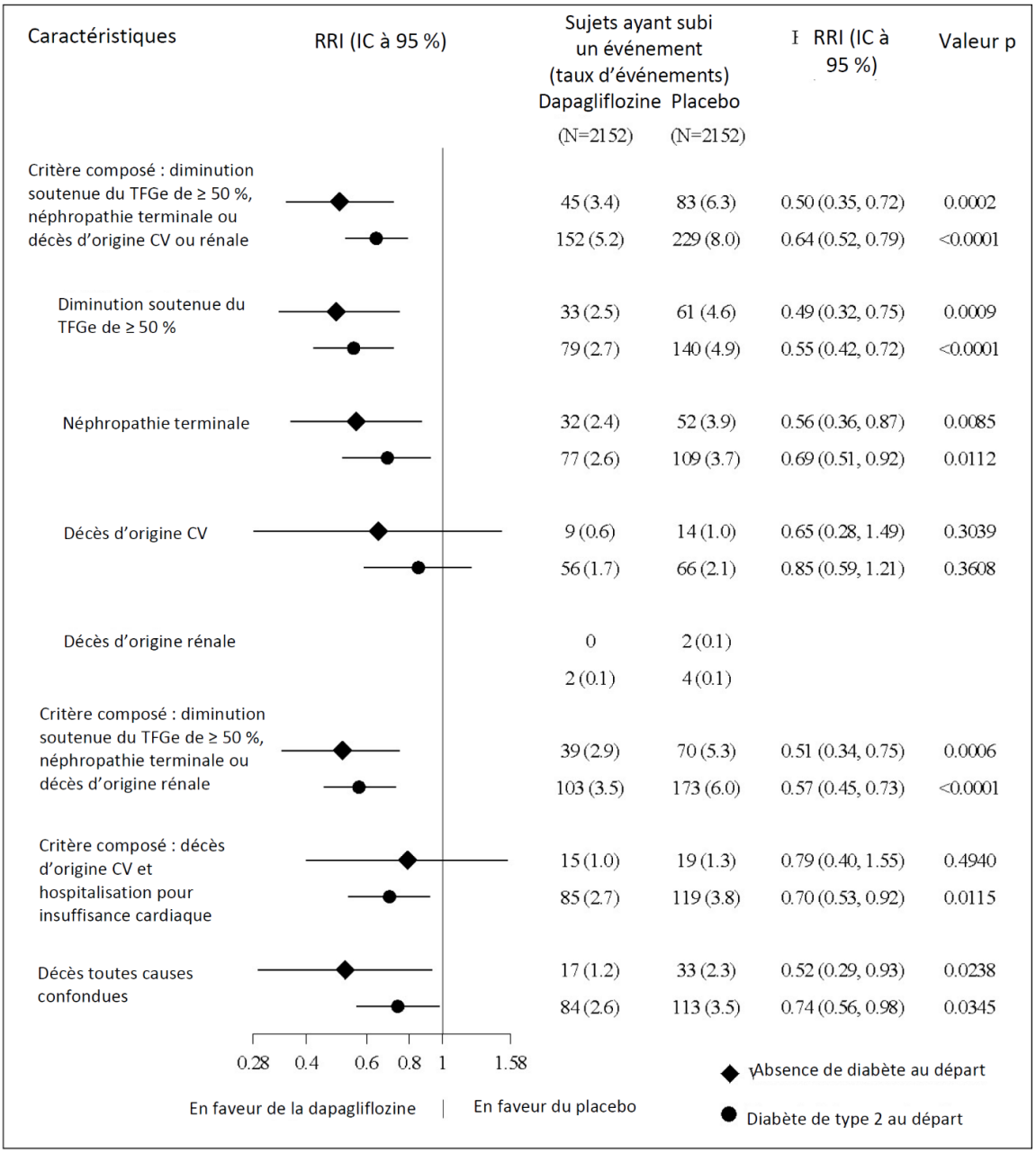


Le nombre de premiers événements liés aux composants individuels est le nombre réel de premiers événements de chaque composant et ne correspond pas au nombre total d'événements du critère d'évaluation composé.

Les taux d'événements sont présentés comme le nombre de sujets ayant subi un événement par 100 années-patients de suivi.
Le RRI, l'IC et les valeurs p ont été calculés au moyen d'un modèle de risques proportionnels de Cox dans lequel le groupe de traitement a été utilisé comme facteur, stratifié par répartition aléatoire en fonction de la présence ou non de diabète de type 2, selon le RACU, et avec ajustement pour tenir compte du TFGe initial.
Les valeurs p pour les composantes des critères composés sont nominales.

Chez les patients atteints de néphropathie chronique avec ou sans diabète de type 2, l'effet du traitement par les comprimés de dapagliflozineétait comparable (Figure 15).

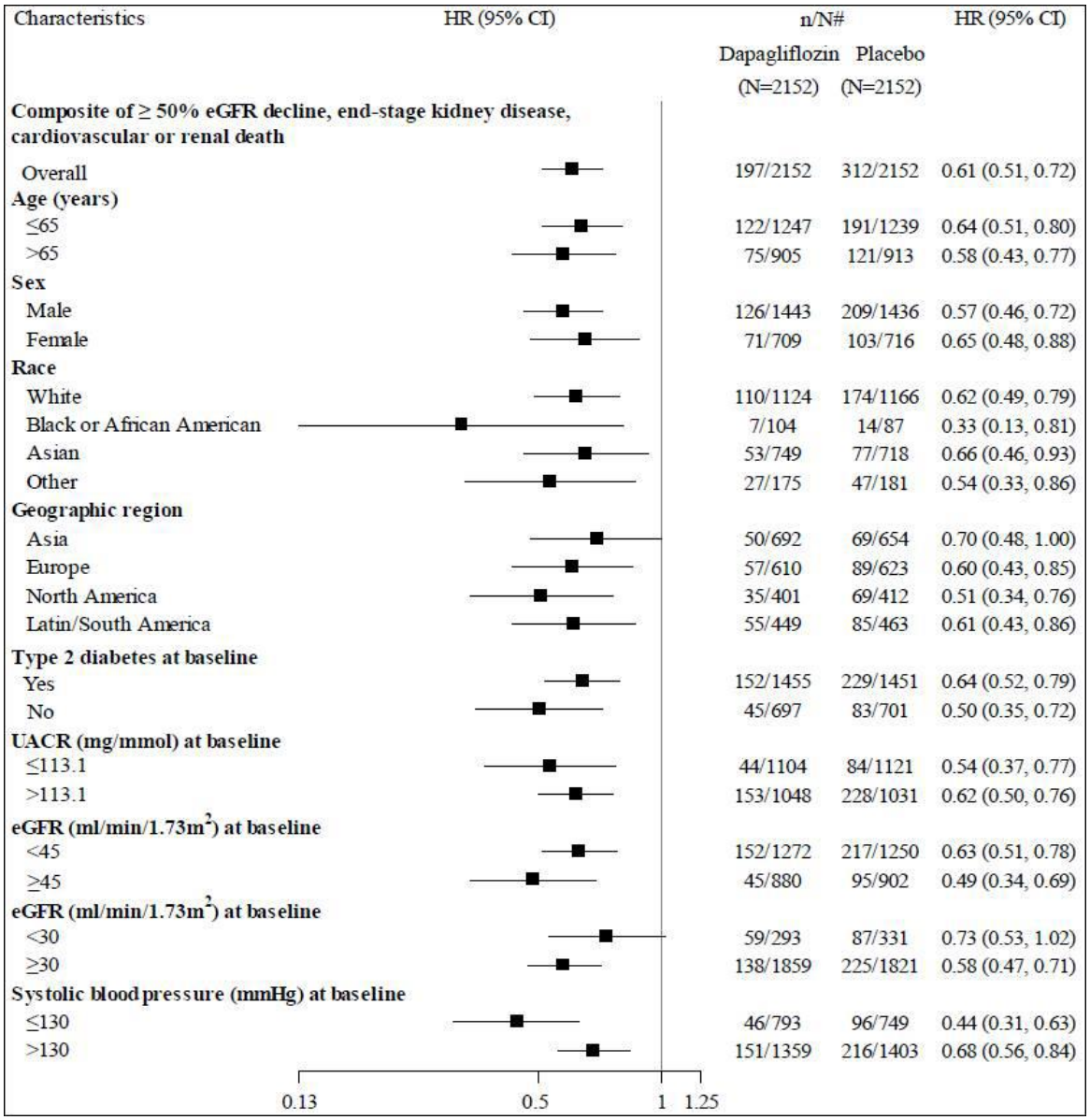
Figure 15 - Effets du traitement chez les patients atteints de néphropathie chronique, avec ou sans diabète de type 2



Le nombre de premiers événements liés aux composants individuels est le nombre réel de premiers événements de chaque composant et ne correspond pas au nombre total d'événements du critère d'évaluation composé
Les estimations du rapport des risques instantanés ne sont pas présentées pour les sous-groupes où moins de 15 événements se sont produits dans l'ensemble des deux groupes.
Les taux d'événements sont présentés comme le nombre de sujets ayant subi un événement par 100 années-patients de suivi.
Les valeurs p sont nominales.

Les bienfaits du traitement par les comprimés de dapagliflozine par rapport au placebo pour les événements du critère d'évaluation principal composé ont été les mêmes dans tous les autres principaux sous-groupes, y compris les sous-groupes formés selon le TFGe et le RACU initiaux, l'âge, le sexe et la région (Figure 16).

Figure 16 - Effets du traitement en lien avec le critère d'évaluation principal mixte par sous-groupes



n/N# Nombre de sujets ayant subi un événement/nombre de sujets dans le sous-groupe.

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de type croisé avec permutation, à dose unique et à répartition aléatoire a été menée en double insu auprès d'hommes adultes, à jeun et en bonne santé, dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés GLN-DAPAGLIFLOZIN à 10 mg (Glenmark Pharmaceuticals Canada Inc.) et les comprimés [Pr]FORXIGA[MD] (dapagliflozine) à 10 mg. Un résumé the données de biodisponibilité comparative des 23 sujets qui ont complété l'étude est présenté dans le tableau suivant :

Résumé des données de biodisponibilité comparative

Dapagliflozine (1 x 10 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	**À l'étude[1]**	**Référence[2]**	**Rapport des moyennes géométriques %**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_t (ng·h/mL)	793,59 815,52 (26,40)	794,18 818,34 (28,08)	99,9	98,0 – 101,9
ASC_I (ng·h/mL)	811,81 833,66 (26,00)	811,18 836,14 (28,24)	100,1	98,0 – 102,2
C_{max} (ng/mL)	113,34 114,92 (17,37)	123,29 126,57 (25,91)	91,9	84,4 – 100,1
T_{MAX}[3] (h)	2,00 (1,00 – 4,50)	1,75 (0,75 – 4,50)		
$T_{½}$[4] (h)	7,51 (35,15)	7,39 (38,08)		

[1]Comprimés GLN-Dapagliflozin (dapagliflozine), 10 mg (Glenmark Pharmaceuticals Canada Inc.)
[2] Comprimés FORXIGA[MD] (dapagliflozine sous forme de dapagliflozine propanediol monohydraté) 10 mg (AstraZeneca Canada Inc.)
[3] Exprimé en tant que médian (marge) seule
[4] Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV %) seule

15. MICROBIOLOGIE

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

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 ≤ 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 mcg.h/mL), et à des chiens pendant une période allant jusqu'à 12 mois à des doses ≤ 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 (≥ 2100 fois la DMRH). Malgré une exposition ≥ 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.

Cancérogénicité

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 ≥ 100 mcg/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 cancérogène chez le rat et la souris, appuient la conclusion que la dapagliflozine ne présente pas de risque de génotoxicité chez les humains.

Toxicologie pour la reproduction et le 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 1 708 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 incidence ou une gravité accrue de la dilatation du bassinet 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 embryofoetal 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 embryofoetale et une augmentation de l'incidence 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 chez les jeunes animaux

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 bassinet 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 bassinet 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 DE RÉFÉRENCE

1. PrFORXIGA^{MD} (comprimés de dapagliflozin, 5 mg et 10 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 288938, monographie de produit, AstraZeneca Canada Inc (22 janvier 2025)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

[Pr]GLN-DAPAGLIFLOZIN

Comprimés de dapagliflozine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **GLN-DAPAGLIFLOZIN** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **GLN-DAPAGLIFLOZIN** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- **L'acidocétose diabétique** peut survenir lors de votre traitement par GLN-DAPAGLIFLOZIN. C'est un problème de santé grave qui peut mettre la vie en danger et qui peut nécessiter une hospitalisation en urgence. 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 GLN-DAPAGLIFLOZIN** si vous présentez l'un des symptômes de l'**acidocétose diabétique**, même si votre glycémie est normale. Les symptômes de l'**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** GLN-DAPAGLIFLOZIN si vous :
  - présentez une **acidocétose diabétique** ou des antécédents d'**acidocétose diabétique**;
  - êtes atteint de diabète de type 1.

Pour quoi utilise-t-on GLN-DAPAGLIFLOZIN?

- GLN-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. GLN-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
  - présentant un risque de maladie cardiovasculaire (problèmes de cœur et de vaisseaux sanguins).

- GLN-DAPAGLIFLOZIN est utilisé chez les adultes en même temps que d'autres médicaments contre l'insuffisance cardiaque (lorsque votre coeur n'arrive pas à pomper suffisamment de sang dans votre organisme). Chez ces patients, GLN-DAPAGLIFLOZIN réduit le risque :

  - de décès liés à des problèmes cardiaques ou touchant les vaisseaux sanguins;
  - d'hospitalisations ou de consultations urgentes liées à l'insuffisance cardiaque.

- GLN-DAPAGLIFLOZIN est utilisé chez les adultes qui présentent une néphropathie chronique pour réduire le risqué :
  - de déclin de la fonction rénale;
  - de néphropathie terminale;
  - de décès dû à des problèmes cardiovasculaires ou à l'insuffisance rénale.

Comment GLN-DAPAGLIFLOZIN agit-il?

GLN-DAPAGLIFLOZIN appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs du cotransporteur sodium glucose de type 2 (SGLT2). Il élimine l'excès de sucre de l'organisme dans l'urine, ce qui réduit la quantité de sucre dans le sang. GLN-DAPAGLIFLOZIN procure aussi des bienfaits pour le cœur et les reins.

Quels sont les ingrédients de GLN-DAPAGLIFLOZIN?

Ingrédient médicinal : Dapagliflozine.

Ingrédients non médicinaux : Croscarmellose sodique, lactose anhydre, cellulose microcristalline et fumarate de stéaryle sodique. De plus, l'enrobage des comprimés contient les ingrédients non médicaux suivants : monocaprylocaprate de glycéryle, oxyde de fer jaune, alcool polyvinylique, laurylsulfate de sodium, talc et dioxyde de titane.

GLN-DAPAGLIFLOZIN se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :
Comprimés à 5 mg et à 10 mg.

N'utilisez pas GLN-DAPAGLIFLOZIN dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique à la dapagliflozine ou à l'un des autres ingrédients de GLN-DAPAGLIFLOZIN.
- Si vous êtes sous dialyse.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir GLN-DAPAGLIFLOZIN, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos

problèmes et états de santé, notamment :

- si vous avez le diabète de type 1 (votre organisme ne fabrique pas d'insuline). GLN-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, entre autres, si :
    - vous êtes déshydraté ou présentez une diarrhée, une transpiration ou des vomissements;
    - vous suivez un régime alimentaire à très faible teneur en glucides;
    - vous jeûnez depuis un certain temps;
    - nécessité d'une procédure qui nécessite 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 ou avez eu 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 GLN-DAPAGLIFLOZIN. Discutez avec votre professionnel de la santé pour déterminer à quel moment vous devrez cesser de prendre GLN-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 de GLN-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;
- si vous êtes atteint d'intolérance à certains sucres présents dans le lait. Les comprimés GLN-DAPAGLIFLOZIN contiennent du lactose.

Autres mises en garde à connaître :
GLN-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, GLN-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 GLN-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 :** GLN-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 GLN-DAPAGLIFLOZIN et obtenez immédiatement des soins médicaux.**

- **Gangrène de Fournier** : Il s'agit d'une infection grave des tissus mous entourant l'aine. 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 GLN-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 GLN-DAPAGLIFLOZIN et obtenez immédiatement des soins médicaux.**

- **Problèmes de rein chez les patients atteints de diabète de type 2 :** Ces problèmes peuvent survenir peu après que vous aurez commencé à prendre GLN-DAPAGLIFLOZIN.

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

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

Grossesse : GLN-DAPAGLIFLOZIN **ne doit pas** être utilisé durant la grossesse. On ignore si GLN-DAPAGLIFLOZIN est nocif pour l'enfant à naître. Si vous apprenez que vous êtes enceinte pendant votre traitement par GLN-DAPAGLIFLOZIN, **cessez** de prendre le médicament et communiquez avec votre professionnel de la santé **dès que possible.**

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

Enfants et adolescents : GLN-DAPAGLIFLOZIN ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

Examens et tests
Votre professionnel de la santé pourrait décider d'effectuer des tests avant ou pendant votre traitement par GLN-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 GLN-DAPAGLIFLOZIN ou l'arrêter.

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

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec GLN-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 GLN-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 de GLN-DAPAGLIFLOZIN en même temps que l'un de ces médicaments peut augmenter le risque de déshydratation.
- Lithium. Si vous prenez du lithium avec GLN-DAPAGLIFLOZIN, cela peut abaisser la quantité de lithium dans votre sang. Votre médecin vous dira s'il faut modifier votre dose de lithium.

Comment GLN-DAPAGLIFLOZIN s'administre-t-il? :

Prendre GLN-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 le comprimé entier. Il ne faut pas couper ni diviser les comprimés de GLN-DAPAGLIFLOZIN.

Votre professionnel de la santé pourrait interrompre temporairement votre traitement par GLN-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 GLN-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 GLN-DAPAGLIFLOZIN

Dose habituelle :
La dose de GLN-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 à 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 de un comprimé à 10 mg par jour.

Patients atteints d'insuffisance cardiaque ou de néphropathie chronique

La dose habituelle chez les adultes est de un comprimé à 10 mg par jour.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de GLN-DAPAGLIFLOZIN, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose omise :

Si vous avez oublié de prendre une dose de GLN-DAPAGLIFLOZIN, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli, sauf s'il est presque temps de prendre la dose suivante. Dans ce cas, sautez la dose oubliée et continuez à prendre le médicament selon l'horaire habituel. Ne prenez pas une double dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à GLN-DAPAGLIFLOZIN?

Lorsque vous prenez ou recevez GLN-DAPAGLIFLOZIN, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, 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.

GLN-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 et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
FRÉQUENT			
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 FRÉQUENT			
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, soif.		✓	
Hypotension (basse tension artérielle) : Étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère. Peut se produire lorsque vous passez de la position allongée à la position assise ou de la position assise à la position debout.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) **chez les patients atteints de diabète de type 2 :** Tremblements, transpiration, battements cardiaques rapides, vision modifiée, faim, maux de tête et changement d'humeur.		✓	
RARE			
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 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'aine) : 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 de malaise.			✓
TRÈS RARE			
Infection aiguë des reins : Douleur en urinant, besoin urgent ou fréquent d'uriner, douleur au bas du dos (flanc), fièvre ou frissons, urine trouble ou nauséabonde, sang dans l'urine.			✓
Urosepsie (infection grave se propageant des voies urinaires vers le reste de l'organisme) : 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 présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

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 (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez à la température ambiante (15 à 30 °C).
- Gardez GLN-DAPAGLIFLOZIN hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour en savoir plus sur GLN-DAPAGLIFLOZIN :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), ou en contactant Glenmark Pharmaceuticals Canada Inc. au 1-844-801-7468.

Ce dépliant a été préparé par :

Glenmark Pharmaceuticals Canada Inc.

Dernière révision : 15 juillet 2025