

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dapagliflozine HCS 5 mg comprimés pelliculés
Dapagliflozine HCS 10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dapagliflozine HCS 5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de dapagliflozine (sous forme monohydratée de propanediol de dapagliflozine).

Dapagliflozine HCS 10 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de dapagliflozine (sous forme monohydratée de propanediol de dapagliflozine).

Excipient à effet notoire

Dapagliflozine HCS 5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 48,7 mg de lactose.

Dapagliflozine HCS 10 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 97,4 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Dapagliflozine HCS 5 mg comprimés pelliculés:

Comprimés pelliculés jaune brunâtre clair, ronds, biconvexes, marqués « 5 » sur une face. Dimension de la tablette : diamètre env. 7 mm.

Dapagliflozine HCS 10 mg comprimés pelliculés:

Comprimés jaune brunâtre clair, ovales, biconvexes, pelliculés, sécables sur une face. Un côté de la ligne de score est marqué d'un « 1 » et l'autre d'un « 0 ». Le comprimé peut être divisé en doses égales. Dimension de la tablette : env. 13 x 6,5 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Diabète de type 2

Dapagliflozine HCS est indiqué chez les adultes et chez les enfants de 10 ans et plus pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique :

- en monothérapie quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance.

PI_Text079708 1	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 2 of 43
--------------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- en plus d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2.

Voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les résultats des études concernant les associations de traitements, les effets sur le contrôle glycémique, les événements cardiovasculaires et rénaux, et les populations étudiées.

Insuffisance cardiaque

Dapagliflozine HCS est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique.

Maladie rénale chronique

Dapagliflozine HCS est indiqué chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Diabète de type 2

La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour.

Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Insuffisance cardiaque

La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour.

Maladie rénale chronique

La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire selon l'état de la fonction rénale.

En raison de l'expérience limitée, il n'est pas recommandé d'initier un traitement par la dapagliflozine chez les patients avec un DFG < 25 mL/min.

Chez les patients diabétiques de type 2, l'efficacité glycémique de la dapagliflozine est réduite lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) est < 45 mL/min et est vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Par conséquent, si le DFG diminue au-dessous de 45 mL/min, un traitement hypoglycémiant supplémentaire doit être envisagé chez les patients diabétiques de type 2 si un contrôle glycémique complémentaire est nécessaire (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement de la dose n'est recommandé selon l'âge.

PI_Text079708 1	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 3 of 43
--------------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Population pédiatrique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour le traitement du diabète de type 2 chez les enfants âgés de 10 ans et plus (voir rubriques 5.1 et 5.2). Aucune donnée n'est disponible chez les enfants en-dessous de 10 ans.

La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine pour le traitement de l'insuffisance cardiaque ou le traitement de la maladie rénale chronique chez les enfants âgés < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Dapagliflozine peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec un demi-verre d'eau. Le comprimé de 10 mg peut être divisé en doses égales ou pour faciliter l'ingestion.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

La dapagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients atteints de diabète de type 1 (voir « Acidocétose diabétique » à la rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

En raison d'une expérience limitée, il n'est pas recommandé d'initier un traitement par la dapagliflozine chez les patients ayant un DFG < 25 mL/min.

L'efficacité glycémique de la dapagliflozine dépend de la fonction rénale et est réduite chez les patients ayant un DFG < 45 mL/min et est vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.2, 5.1 et 5.2).

Dans une étude chez des patients avec un diabète de type 2 et présentant une insuffisance rénale modérée (DFG < 60 mL/min), une plus forte proportion de patients traités par dapagliflozine a présenté des effets indésirables à type d'élévation de la créatinine, du phosphore, de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et d'hypotension comparé au placebo.

Insuffisance hépatique

L'expérience des études cliniques chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique est limitée. L'exposition à la dapagliflozine est augmentée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Utilisation chez les patients à risque de déplétion volémique et/ou d'hypotension

En raison de son mécanisme d'action, la dapagliflozine augmente la diurèse, ce qui pourrait être à l'origine de la baisse modérée de la pression artérielle observée dans les études cliniques (voir rubrique 5.1). Celle-ci pourrait être plus prononcée chez les patients avec des glycémies très élevées.

PI_Text079708 1	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 4 of 43
--------------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Une attention particulière devra être portée aux patients pour lesquels une baisse de la pression artérielle induite par la dapagliflozine peut représenter un risque, comme les patients sous traitement anti-hypertenseur avec un antécédent d'hypotension ou les patients âgés.

En cas de conditions intercurrentes qui peuvent entraîner une déplétion volémique (par exemple : une maladie gastro-intestinale), une surveillance attentive de l'état d'hydratation (par exemple : examen clinique, mesure de la pression artérielle, bilans biologiques incluant l'hématocrite et les électrolytes) est recommandée. Une interruption temporaire du traitement par dapagliflozine est recommandée chez les patients qui développent une déplétion volémique jusqu'à correction de la déplétion (voir rubrique 4.8).

Acidocétose diabétique

De rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), incluant des cas ayant conduit à la mise en jeu du pronostic vital et des cas d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2), y compris avec la dapagliflozine. Dans un certain nombre de cas, le tableau clinique était de présentation atypique, avec seulement une élévation modérée de la glycémie, en dessous de 14 mmol/L (250 mg/dL).

Le risque d'acidocétose diabétique doit être envisagé en cas de survenue de symptômes non spécifiques tels que : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif intense, difficulté à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. Si ces symptômes apparaissent, il faut immédiatement rechercher une acidocétose chez ces patients, indépendamment de la glycémie.

Pour les patients chez qui une ACD est suspectée ou diagnostiquée, le traitement par dapagliflozine doit être immédiatement arrêté.

Le traitement doit être interrompu chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes ou des pathologies médicales aiguës graves. La surveillance des corps cétoniques est recommandée chez ces patients. Le contrôle de la cétonémie (taux de cétone dans le sang) est préféré à la cétonurie (taux de cétone dans l'urine). Le traitement par la dapagliflozine ne peut être repris que quand les taux de corps cétoniques sont normaux et après une stabilisation de l'état du patient.

Avant d'initier la dapagliflozine, il faut tenir compte des facteurs pouvant prédisposer à une acidocétose dans les antécédents médicaux du patient.

Les patients qui peuvent être à risque accru d'ACD incluent les patients avec une faible réserve de cellules bêta fonctionnelles (p. ex. les patients avec un diabète de type 2 avec peu de peptides C ou un diabète auto-immun latent de l'adulte (LADA) ou les patients avec un antécédent de pancréatite), les patients dont les états conduisent à une absorption alimentaire réduite ou à une déshydratation sévère, les patients chez qui les doses d'insuline sont réduites et les patients avec des besoins accrus en insuline en raison d'une affection médicale aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'une consommation excessive d'alcool. Les inhibiteurs de SGLT2 doivent être utilisés avec prudence chez ces patients.

La reprise d'un traitement par inhibiteurs du SGLT2 chez les patients présentant une ACD sous traitement par inhibiteurs du SGLT2 n'est pas recommandée sauf si un autre facteur déclenchant est identifié et corrigé.

Dans les études portant sur la dapagliflozine dans le diabète de type 1, les cas d'ACD étaient fréquents. La dapagliflozine ne doit pas être utilisée pour le traitement des patients atteints de diabète de type 1.

PI_Text079708 1	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 5 of 43
--------------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)

Des cas de fasciite nécrosante du périnée (aussi appelée «gangrène de Fournier») survenus après mise sur le marché ont été rapportés chez des patients de sexe masculin et féminin prenant des inhibiteurs du SGLT2 (voir rubrique 4.8). Cet événement rare mais grave et mettant potentiellement en jeu le pronostic vital des patients nécessite une intervention chirurgicale et un traitement antibiotique en urgence.

Il convient de recommander aux patients de consulter un médecin s'ils développent des symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, un érythème ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises. Il convient de garder à l'esprit que la fasciite nécrosante peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, le traitement par dapagliflozine doit être interrompu et un traitement rapide (comprenant des antibiotiques et un débridement chirurgical) doit être instauré.

Infections des voies urinaires

L'excrétion urinaire de glucose peut être associée à un risque accru d'infection des voies urinaires ; une interruption temporaire de la dapagliflozine doit donc être envisagée lors du traitement d'une pyélonéphrite ou d'un sepsis urinaire.

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Les patients âgés peuvent avoir un risque plus important de déplétion volémique et sont plus susceptibles d'être traités par des diurétiques.

Les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une altération de la fonction rénale et/ou d'être traités par des médicaments anti-hypertenseurs qui peuvent provoquer des modifications de la fonction rénale tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II de type 1 (ARA II). Les mêmes recommandations que celles pour la fonction rénale s'appliquent aux patients âgés comme à tous les autres patients (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1).

Insuffisance cardiaque

L'expérience de la dapagliflozine chez les patients de classe fonctionnelle NYHA IV est limitée.

Cardiomyopathie infiltrative

Les patients atteints de cardiomyopathie infiltrative n'ont pas été étudiés.

Maladie rénale chronique

Il n'y a pas d'expérience avec la dapagliflozine pour le traitement de la maladie rénale chronique chez les patients non diabétiques ne présentant pas d'albuminurie. Les patients avec une albuminurie pourront présenter un bénéfice supérieur lors du traitement par la dapagliflozine.

Augmentation de l'hématocrite

Une augmentation de l'hématocrite a été observée lors du traitement par dapagliflozine (voir rubrique 4.8). Les patients présentant une élévation prononcée de l'hématocrite doivent être surveillés et la

PI_Text079708 1	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 6 of 43
--------------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

recherche d'une maladie hématologique sous-jacente doit être explorée.

Amputations des membres inférieurs

Une augmentation des cas d'amputation des membres inférieurs (principalement de l'orteil) a été observée dans des études cliniques à long terme dans le diabète de type 2 avec des inhibiteurs de SGLT2. On ignore s'il s'agit d'un effet de classe. Il est important de sensibiliser les patients diabétiques sur l'importance des soins préventifs de routine pour les pieds.

Bilan urinaire

En raison de son mécanisme d'action, les patients prenant dapagliflozine auront un test de glucose urinaire positif.

Excipients

Dapagliflozine HCS contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

Diurétiques

La dapagliflozine peut majorer l'effet diurétique des thiazides et des diurétiques de l'anse et peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension (voir rubrique 4.4).

Insuline et sécrétagogues d'insuline

L'insuline et les sécrétagogues d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, entraînent une hypoglycémie. Ainsi, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en association avec la dapagliflozine chez les patients atteints de diabète de type 2 (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Interactions pharmacocinétiques

Le métabolisme de la dapagliflozine se fait essentiellement via une réaction de glucuroconjugaison médiée par l'UDP glucuronosyltransférase 1A9 (UGT1A9).

Lors d'études *in vitro*, la dapagliflozine n'a ni inhibé les cytochromes P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni induit les CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Ainsi, la dapagliflozine ne devrait pas modifier la clairance métabolique des médicaments coadministrés et métabolisés par ces enzymes.

Effet des autres médicaments sur la dapagliflozine

Les études d'interaction, principalement à dose unique, menées chez des sujets sains suggèrent que la pharmacocinétique de la dapagliflozine n'est pas modifiée par la metformine, la pioglitazone, la sitagliptine, le glimépiride, le voglibose, l'hydrochlorothiazide, le bumétanide, le valsartan ou la simvastatine.

PI_Text079708 1	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 7 of 43
--------------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Suite à la coadministration de la dapagliflozine avec la rifampicine (un inducteur de différents transporteurs actifs et substances métabolisantes), une baisse de 22 % de l'exposition systémique à la dapagliflozine (ASC) a été observée, mais sans effet cliniquement significatif sur l'excrétion urinaire du glucose sur 24 heures. Aucun ajustement posologique n'est recommandé. Aucun effet cliniquement pertinent avec d'autres inducteurs (par exemple la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital) n'est attendu.

Suite à la coadministration de la dapagliflozine avec l'acide méfénamique (un inhibiteur de UGT1A9), une augmentation de 55 % de l'exposition systémique de la dapagliflozine a été observée, mais sans effet cliniquement significatif sur l'excrétion urinaire du glucose sur 24 heures. Aucun ajustement posologique n'est recommandé.

Effet de la dapagliflozine sur les autres médicaments

La dapagliflozine peut augmenter l'excrétion rénale du lithium et entraîner une diminution des concentrations sanguines de lithium. La concentration sérique de lithium doit être plus fréquemment contrôlée après l'instauration de la dapagliflozine et en cas de modification posologique. Le patient doit être orienté vers le médecin à l'origine de la prescription de lithium pour la surveillance des concentrations sériques de lithium.

Lors d'études d'interactions, principalement à dose unique, menées chez des sujets sains, la dapagliflozine n'a pas modifié la pharmacocinétique de la metformine, de la pioglitazone, de la sitagliptine, du glimépiride, de l'hydrochlorothiazide, du bumétanide, du valsartan, de la digoxine (un substrat de la P-gp) ou de la warfarine (S-warfarine, un substrat du CYP2C9), ou les effets anticoagulants de la warfarine mesurés par l'INR. L'association d'une seule dose de dapagliflozine 20 mg et de simvastatine (un substrat du CYP3A4) a entraîné une augmentation de 19 % de l'ASC de la simvastatine et de 31 % de l'ASC de la simvastatine acide. L'augmentation de l'exposition à la simvastatine et à la simvastatine acide n'est pas considérée cliniquement significative.

Interférence avec le test 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

L'évaluation du contrôle glycémique par le test 1,5-AG n'est pas recommandée étant donné que les mesures du 1,5-AG sont non fiables pour l'évaluation du contrôle glycémique chez les patients pregnant des inhibiteurs du SGLT2. L'utilisation de méthodes alternatives pour l'évaluation du contrôle glycémique est conseillée.

Population pédiatrique

Les études d'interactions ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée relative à l'utilisation de la dapagliflozine chez la femme enceinte. Des études chez le rat ont révélé une toxicité pour le rein en développement durant la période correspondant aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse humaine (voir rubrique 5.3). Par conséquent, l'utilisation de la dapagliflozine n'est pas recommandée au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse.

Le traitement par la dapagliflozine doit être interrompu dès la découverte de la grossesse.

PI_Text079708 1	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 8 of 43
--------------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Allaitement

On ne sait pas si la dapagliflozine et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence une excrétion de la dapagliflozine/de ses métabolites dans le lait, ainsi que des effets pharmacologiquement induits dans le cadre de l'allaitement (voir rubrique 5.3). Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu. La dapagliflozine ne doit pas être utilisée durant l'allaitement.

Fertilité

L'effet de la dapagliflozine sur la fertilité n'a pas été étudié chez les humains. La dapagliflozine n'a entraîné aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles, quelle que soit la dose testée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Dapagliflozine HCS n'a pas d'effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés du risque d'hypoglycémie lorsque la dapagliflozine est administrée en association avec des sulfamides hypoglycémisants ou de l'insuline.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Diabète de type 2

Dans les études cliniques conduites dans le diabète de type 2, plus de 15 000 patients ont été traités par dapagliflozine.

L'évaluation principale de sécurité d'emploi et de tolérance a été réalisée dans le cadre d'une analyse poolée préspecifiée de 13 études à court terme (jusqu'à 24 semaines) contrôlées versus placebo avec 2 360 patients traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo.

Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, dans le diabète de type 2 (étude DECLARE voir rubrique 5.1), 8 574 patients ont reçu de la dapagliflozine 10 mg et 8 569 ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 48 mois. En tout, il y a eu 30 623 patients-années d'exposition à la dapagliflozine.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques étaient les infections génitales.

Insuffisance cardiaque

Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (étude DAPA-HF), 2 368 patients ont été traités par la dapagliflozine à la dose de 10 mg et 2 368 patients ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 18 mois. La population de patients incluait des patients diabétiques de type 2 ou non diabétiques et des patients avec un DFG_e ≥ 30 mL/min/1,73 m². Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche > 40 % (DELIVER), 3 126 patients ont été traités par la dapagliflozine à la dose de 10 mg et 3 127 patients ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 27 mois. La population de patients incluait des patients diabétiques de type 2 ou non diabétiques et des patients avec un DFG_e ≥ 25 mL/min/1,73 m².

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Le profil de sécurité global de la dapagliflozine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque était cohérent avec le profil de sécurité connu de la dapagliflozine.

Maladie rénale chronique

Dans l'étude des effets rénaux conduite avec la dapagliflozine chez des patients atteints de maladie rénale chronique (DAPA-CKD), 2 149 patients ont été traités par la dapagliflozine à la dose de 10 mg et 2 149 patients ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 27 mois. La population de patients incluait des patients diabétiques de type 2 et non diabétiques, avec un DFG_e ≥ 25 à ≤ 75 mL/min/1,73 m², et une albuminurie (rapport albuminurie/créatininurie [RAC] compris entre 200 et 5 000 mg/g). Le traitement était poursuivi si le DFG_e diminuait à moins de 25 mL/min/1,73 m².

Le profil de sécurité global de la dapagliflozine chez les patients atteints de maladie rénale chronique était cohérent avec le profil de sécurité connu de la dapagliflozine.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les études cliniques contrôlées versus placebo et lors de la surveillance en post-commercialisation. Aucun ne s'est révélé dose-dépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables issus d'études cliniques contrôlées versus placebo^a et de l'expérience post-commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent*	Peu fréquent**	Rare	Très rare
<i>Infections et infestations</i>		Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées ^{*,b,c} Infection des voies urinaires ^{*,b,d}	Infection fongique**		Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) ^{b,i}
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline) ^b		Déplétion volémique ^{b,e} Soif**	Acidocétose diabétique (dans le cadre d'une utilisation dans le diabète de type 2) ^{b,i,k}	
<i>Affections du système nerveux</i>		Sensations vertigineuses			
<i>Affections gastro-intestinales</i>			Constipation** Sécheresse buccale**		

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Rash ^j			Angio-oedème
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>		Douleur dorsale*			
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		Dysurie Polyurie ^{*,f}	Nycturie**		Néphrite tubulointerstitielle
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>			Prurit vulvo vaginal** Prurit génital**		
<i>Investigations</i>		Augmentation de l'hématocrite ^g Diminution de la clairance rénale de la créatinine pendant le traitement initial ^b Dyslipidémie ^h	Elévation de la créatininémie pendant le traitement initial ^{**,b} Elévation de l'urémie** Perte de poids**		

^a Le tableau présente des données recueillies sur 24 semaines (court terme), n'excluant pas l'administration d'un traitement antidiabétique de secours.

^b Voir paragraphe correspondant ci-dessous pour plus d'informations.

^c La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés prédéfinis : infection mycosique vulvo-vaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvo-vaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire.

^d L'infection des voies urinaires inclut les termes préférés suivants, mentionnés par ordre de fréquence rapportée : infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par Escherichia, infection des voies génitourinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite.

^e La déplétion volémique regroupe, par exemple, les termes recommandés prédéfinis suivants : déshydratation, hypovolémie, hypotension.

^f La polyurie regroupe les termes préférés suivants : pollakiurie, polyurie, augmentation du volume urinaire

^g Les variations moyennes par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite étaient 2,30 % pour dapagliflozine 10 mg versus -0,33 % pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite >55 % ont été rapportées chez 1,3 % des sujets traités par dapagliflozine 10 mg versus 0,4 % des sujets recevant le placebo.

^h La variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg versus placebo, respectivement, était : cholestérol total 2,5 % versus 0,0 % ; HDL cholestérol 6,0 % versus 2,7 % ; LDL cholestérol 2,9 % versus -1,0 % ; triglycérides -2,7 % versus -0,7 %.

ⁱ Voir la rubrique 4.4

^j L'effet indésirable a été identifié lors de la surveillance en post-commercialisation. Rash inclut les termes préférés suivants, listés par ordre de fréquence dans les études cliniques : rash, rash généralisé, éruption prurigineuse, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash pustuleux, rash vésiculeux, et rash érythémateux. Dans les études cliniques contrôlées versus placebo et versus substance active (dapagliflozine, N = 5936, l'ensemble des bras contrôles, N = 3403), la fréquence du rash était similaire pour la dapagliflozine (1,4%) et pour les bras contrôles (1,4 %) respectivement.

^k Rapportée dans le cadre de l'étude des effets cardiovasculaires conduite chez des patients atteints de diabète de type 2 (DECLARE). La fréquence est basée sur le taux annuel.

* Rapportés chez ≥ 2 % des sujets et chez ≥ 1 % des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo.

** Rapportés par l'investigateur comme possiblement relié, probablement relié ou relié au traitement de l'étude et rapportés chez ≥ 0,2 % chez des sujets et ≥ 0,1 % chez au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo.

PI_Text079708 1	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 11 of 43
--------------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Description de certains effets indésirables

Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées

Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5 % et 0,6 % des patients ayant reçu la dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées et les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4 % et 1,2 % pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement) et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente.

Dans l'étude DECLARE, les nombres de patients présentant des événements indésirables graves de type infections génitales étaient faibles et équilibrés : 2 patients dans chacun des groupes dapagliflozine et placebo.

Dans l'étude DAPA-HF, aucun patient n'a rapporté d'événement indésirable grave de type infections génitales dans le groupe dapagliflozine et un patient en a rapporté dans le groupe placebo. Sept (0,3 %) patients ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections génitales dans le groupe dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo.

Dans l'étude DELIVER, un (< 0,1 %) patient dans chaque groupe de traitement a rapporté un événement indésirable grave de type infections génitales. Trois (0,1 %) patients ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections génitales dans le groupe dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo.

Dans l'étude DAPA-CKD, 3 (0,1 %) patients ont présenté des événements indésirables graves de type infections génitales dans le groupe dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo. Trois (0,1 %) patients ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections génitales dans le groupe dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo. Aucun événement indésirable grave de type infections génitales et aucun arrêt du traitement en raison d'infections génitales n'ont été rapportés chez des patients non diabétiques.

Des cas de phimosis/phimosis acquis ont été rapportés concomitamment à des infections génitales et, dans certains cas, une circoncision a été nécessaire.

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)

Des cas de gangrène de Fournier ont été rapportés en post-commercialisation chez des patients prenant des inhibiteurs de SGLT2, incluant la dapagliflozine (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude DECLARE conduite chez 17 160 patients avec un diabète de type 2 et avec un temps médian d'exposition de 48 mois, un total de 6 cas de gangrène de Fournier ont été rapportés, un dans le groupe traité par la dapagliflozine et 5 dans le groupe placebo.

Hypoglycémie

La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans les études cliniques dans le diabète.

Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5 %) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association aux

PI_Text079708 1	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 12 of 43
--------------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

sulfamides hypoglycémiantes et aux traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique 4.5).

Dans une étude en association au glimépiride, aux semaines 24 et 48, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et glimépiride (6,0 % et 7,9 %, respectivement) que chez les patients ayant reçu le placebo et le glimépiride (2,1 % et 2,1 %, respectivement).

Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement aux semaines 24 et 104, chez 0,5 % et 1,0 % du groupe de patients traités par dapagliflozine 10 mg et insuline, et chez 0,5 % du groupe de patients traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3 % et 53,1 % des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 34,0 % et 41,6 % des patients ayant reçu le placebo et insuline.

Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant conduite jusqu'à 24 semaines, aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8 % des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant et chez 3,7 % des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

Dans l'étude DECLARE, aucune augmentation du risque d'hypoglycémie majeure n'a été observée avec le traitement par dapagliflozine par rapport au placebo. Des événements majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 58 (0,7 %) patients traités par dapagliflozine et chez 83 (1,0 %) patients traités par placebo.

Dans l'étude DAPA-HF, des événements majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 4 (0,2 %) patients de chacun des groupes dapagliflozine et placebo.

Dans l'étude DELIVER, des événements majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 6 (0,2 %) patients dans le groupe dapagliflozine et 7 (0,2 %) dans le groupe placebo. Ces événements majeurs d'hypoglycémie n'ont été observés que chez les patients atteints de diabète de type 2.

Dans l'étude DAPA-CKD, des événements majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 14 (0,7 %) patients dans le groupe dapagliflozine et chez 28 (1,3 %) patients dans le groupe placebo. Ils ont été observés uniquement chez les patients atteints de diabète de type 2.

Déplétion volémique

Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, des effets évocateurs d'une déplétion volémique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1 % et 0,7 % des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2 % des patients, et se sont réparties de manière équilibrée entre les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude DECLARE, les nombres de patients présentant des événements évocateurs d'une déplétion volémique étaient équilibrés entre les groupes de traitement : 213 (2,5 %) et 207 (2,4 %) respectivement, dans les groupes dapagliflozine et placebo. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 81 (0,9 %) et 70 (0,8 %) des patients, dans les groupes dapagliflozine et placebo, respectivement. Les événements étaient globalement équilibrés entre les groupes de traitement dans les sous-groupes constitués en fonction de l'âge, de l'utilisation de diurétiques, de la pression artérielle et de l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)/ antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II). Chez les patients présentant un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² à l'inclusion, il y a eu 19 événements indésirables graves évocateurs d'une déplétion volémique dans le groupe dapagliflozine et 13 événements dans le groupe placebo.

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Dans l'étude DAPA-HF, le nombre de patients présentant des événements indésirables évocateurs d'une déplétion volémique était de 170 (7,2 %) patients dans le groupe dapagliflozine et 153 (6,5 %) dans le groupe placebo. Moins de patients ont présenté des événements indésirables graves évocateurs d'une déplétion volémique dans le groupe dapagliflozine par rapport au groupe placebo : 23 (1,0 %) et 38 (1,6 %) patients, respectivement. Des résultats similaires ont été observés indépendamment de la présence ou non d'un diabète à l'inclusion et des valeurs initiales du DFGe.

Dans l'étude DELIVER, le nombre de patients présentant des événements graves évocateurs d'une déplétion volémique était de 35 (1,1 %) dans le groupe dapagliflozine et de 31 (1,0 %) dans le groupe placebo.

Dans l'étude DAPA-CKD, le nombre de patients présentant des événements indésirables évocateurs d'une déplétion volémique était de 120 (5,6 %) dans le groupe dapagliflozine et de 84 (3,9 %) dans le groupe placebo. Il y a eu 16 (0,7 %) patients avec des événements graves à type de symptômes évocateurs d'une déplétion volémique dans le groupe dapagliflozine et 15 (0,7 %) patients dans le groupe placebo.

Acidocétose diabétique dans le diabète de type 2

Dans l'étude DECLARE, avec une durée d'exposition médiane de 48 mois, des événements de type ACD ont été rapportés chez 27 patients du groupe dapagliflozine 10 mg et chez 12 patients du groupe placebo. Les événements sont survenus de manière homogène tout au long de la période d'étude. Sur les 27 patients ayant présenté des événements de type ACD dans le groupe dapagliflozine, 22 recevaient également un traitement par insuline au moment de l'événement. Les facteurs déclenchants de l'ACD étaient ceux attendus pour une population de patients atteints de diabète de type 2 (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude DAPA-HF, des événements de type acidocétose diabétique (ACD) ont été rapportés chez 3 patients atteints de diabète de type 2 dans le groupe dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo. Dans l'étude DELIVER, des événements de type ACD ont été rapportés chez 2 patients atteints de diabète de type 2 dans le groupe dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo.

Dans l'étude DAPA-CKD, des événements de type ACD n'ont été rapportés chez aucun patient dans le groupe dapagliflozine et chez 2 patients atteints de diabète de type 2 dans le groupe placebo.

Infections des voies urinaires

Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7 % versus 3,5 % ; voir rubrique 4.4). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement entraîné l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente.

Dans l'étude DECLARE, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 79 (0,9 %) événements versus 109 (1,3 %) événements, respectivement.

Dans l'étude DAPA-HF, le nombre de patients présentant des événements indésirables graves de type infections des voies urinaires était de 14 (0,6 %) patients dans le groupe dapagliflozine et 17 (0,7 %) dans le groupe placebo. Cinq (0,2 %) patients ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections des voies urinaires dans chacun des groupes dapagliflozine et placebo.

Dans l'étude DELIVER, le nombre de patients présentant des événements indésirables graves de type

PI_Text079708 1	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 14 of 43
--------------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

infections des voies urinaires était de 41 (1,3 %) dans le groupe dapagliflozine et de 37 (1,2 %) dans le groupe placebo. Treize (0,4 %) patients ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections des voies urinaires dans le groupe dapagliflozine et 9 (0,3 %) dans le groupe placebo.

Dans l'étude DAPA-CKD, le nombre de patients présentant des événements indésirables graves de type infections des voies urinaires était de 29 (1,3 %) dans le groupe dapagliflozine et de 18 (0,8 %) dans le groupe placebo. Huit (0,4 %) patients ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections des voies urinaires dans le groupe dapagliflozine et 3 (0,1 %) dans le groupe placebo. Le nombre de patients rapportant des événements indésirables graves ou des arrêts du traitement en raison d'événements indésirables de type infections des voies urinaires parmi les patients non diabétiques était similaire entre les groupes de traitement (6 [0,9 %] versus 4 [0,6 %] pour les événements indésirables graves, et 1 [0,1 %] versus 0 pour les arrêts du traitement en raison d'événements indésirables, dans le groupe dapagliflozine et le groupe placebo, respectivement).

Augmentation de la créatinine

Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex : diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8 % des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFG_e ≥ 60 mL/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8 % des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFG_e ≥ 30 et <60 mL/min/1,73 m² (18,5 % dapagliflozine 10 mg versus 9,3 % placebo).

Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatininémie inférieures ou égales à 44 micromoles/L (0,5 mg/dL) par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement.

Dans l'étude DECLARE, incluant des patients âgés et des patients présentant une insuffisance rénale (DFG_e inférieur à 60 mL/min/1,73 m²), le DFG_e a diminué avec le temps dans les deux groupes de traitement. À 1 an, le DFG_e moyen était légèrement plus faible, et à 4 ans, le DFG_e moyen était légèrement plus élevé dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo.

Dans les études DAPA-HF et DELIVER, le DFG_e a diminué au fil du temps dans le groupe dapagliflozine et le groupe placebo. Dans l'étude DAPA-HF, la diminution initiale du DFG_e moyen était de -4,3 mL/min/1,73 m² dans le groupe dapagliflozine et de -1,1 mL/min/1,73 m² dans le groupe placebo. À 20 mois, la variation par rapport à la valeur initiale du DFG_e était similaire entre les groupes de traitement : -5,3 mL/min/1,73 m² pour la dapagliflozine et -4,5 mL/min/1,73 m² pour le placebo. Dans l'étude DELIVER, la diminution du DFG_e moyen à un mois était de -3,7 mL/min/1,73 m² dans le groupe dapagliflozine et de -0,4 mL/min/1,73 m² dans le groupe placebo. À 24 mois, la variation par rapport à la valeur initiale du DFG_e était similaire entre les groupes de traitement : -4,2 mL/min/1,73 m² dans le groupe dapagliflozine et -3,2 mL/min/1,73 m² dans le groupe placebo.

Dans l'étude DAPA-CKD, le DFG_e a diminué au fil du temps dans le groupe dapagliflozine et le groupe placebo. La diminution initiale (J1) du DFG_e moyen était de -4,0 mL/min/1,73 m² dans le groupe dapagliflozine et de -0,8 mL/min/1,73 m² dans le groupe placebo. À 28 mois, la variation par rapport à la valeur initiale du DFG_e était de -7,4 mL/min/1,73 m² dans le groupe dapagliflozine et de -

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

8,6 mL/min/1,73 m² dans le groupe placebo.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité de la dapagliflozine observé dans une étude clinique chez des enfants âgés de 10 ans et plus atteints d'un diabète de type 2 (voir rubrique 5.1) était cohérent avec celui observé dans les études chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

La dapagliflozine n'a pas montré de toxicité chez les sujets sains pour des doses orales uniques jusqu'à 500 mg (soit 50 fois la dose maximale recommandée chez l'homme). Ces sujets présentaient des taux de glucose détectables dans l'urine pendant une durée dose-dépendante (au moins 5 jours pour la dose de 500 mg), sans cas de déshydratation, d'hypotension ou de déséquilibre électrolytique et sans effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc. L'incidence d'hypoglycémie était similaire au placebo. Lors des études cliniques au cours desquelles des doses quotidiennes jusqu'à 100 mg (soit 10 fois la dose maximale recommandée chez l'homme) étaient administrées pendant 2 semaines à des sujets sains et à des patients diabétiques de type 2, l'incidence d'hypoglycémie était légèrement plus élevée qu'avec le placebo et n'était pas dose-dépendante. Le taux d'évènements indésirables incluant la déshydratation ou l'hypotension étaient comparable au placebo, et aucune modification dose-dépendante cliniquement significative n'a été observée pour les paramètres biologiques, incluant les électrolytes sériques et les biomarqueurs de la fonction rénale.

Gestion

En cas de surdosage, un traitement symptomatique adapté doit être administré en fonction de l'état clinique du patient. L'élimination de la dapagliflozine par hémodialyse n'a pas été étudiée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le traitement du diabète, inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2), code ATC : A10BK01

Mécanisme d'action

La dapagliflozine est un inhibiteur très puissant (K_i : 0,55 nM), sélectif et réversible du SGLT2.

L'inhibition du SGLT2 par la dapagliflozine réduit la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire dans le tubule rénal proximal avec une réduction concomitante de la réabsorption du sodium favorisant

PI_Text079708 1	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 16 of 43
--------------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

l'excrétion urinaire du glucose et la diurèse osmotique. La dapagliflozine augmente donc l'apport de sodium au niveau du tubule distal, ce qui augmente le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire et réduit la pression intra-glomérulaire. Ceci, combiné à une diurèse osmotique, entraîne une réduction de la surcharge volumique, une diminution de la pression artérielle et une réduction de la précharge et de la postcharge, et devrait conduire à des effets bénéfiques sur le remodelage cardiaque et la fonction diastolique et préserver la fonction rénale. Les bénéfices cardiaques et rénaux de la dapagliflozine ne dépendent pas uniquement de l'effet hypoglycémiant et ne sont pas limités aux patients diabétiques comme l'ont démontré les études DAPA-HF, DELIVER et DAPA-CKD. Les autres effets comprennent une augmentation de l'hématocrite et une réduction du poids corporel.

La dapagliflozine améliore la glycémie à jeun et postprandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose et en favorisant ainsi son excrétion urinaire. Cette excrétion du glucose (effet glycosurique) est observée après la première dose, reste effective durant l'intervalle posologique de 24 heures et se poursuit pendant la durée du traitement. La quantité de glucose éliminée par le rein *via* ce mécanisme dépend de la glycémie et du TFG. De ce fait, chez les sujets ayant une glycémie normale, la dapagliflozine a une faible propension à provoquer une hypoglycémie. La dapagliflozine n'affecte pas la production endogène normale du glucose en réponse à l'hypoglycémie. La dapagliflozine agit indépendamment de la sécrétion et de l'action de l'insuline. Une amélioration du modèle d'homéostasie pour l'évaluation de la fonction des cellules bêta (HOMA cellules bêta) a été observée dans les études cliniques avec la dapagliflozine.

Le SGLT2 est exprimé sélectivement dans le rein. La dapagliflozine n'inhibe pas d'autres transporteurs du glucose importants pour le transport du glucose dans les tissus périphériques et est > 1 400 fois plus sélective pour le SGLT2 que pour le SGLT1, le principal transporteur intestinal chargé de l'absorption du glucose.

Effets pharmacodynamiques

Des augmentations de la quantité de glucose excrétée dans l'urine ont été observées chez les sujets sains et chez ceux atteints de diabète de type 2 suite à l'administration de la dapagliflozine. Près de 70 g de glucose ont été excrétés dans l'urine chaque jour (soit 280 kcal/jour) avec une dose quotidienne de 10 mg de la dapagliflozine administrée pendant 12 semaines à des patients atteints de diabète de type 2. Des signes d'excrétion durable du glucose ont été constatés chez des patients atteints de diabète de type 2 et ayant reçu 10 mg/jour de dapagliflozine pendant 2 ans.

Cette excrétion urinaire du glucose associée à la dapagliflozine entraîne également une diurèse osmotique ainsi qu'une augmentation du volume urinaire chez les patients présentant un diabète de type 2. L'augmentation du volume urinaire chez les patients atteints de diabète de type 2 traités par dapagliflozine 10 mg était maintenue à 12 semaines et s'élevait à environ 375 mL/jour. L'augmentation du volume urinaire était associée à une augmentation légère et transitoire de l'excrétion urinaire du sodium, elle-même non liée à une évolution de la concentration de sodium sérique.

L'excrétion urinaire de l'acide urique a également augmenté de manière transitoire (pendant 3 à 7 jours) et a été accompagnée d'une diminution durable de la concentration sérique d'acide urique. À 24 semaines, la diminution de la concentration sérique d'acide urique était comprise entre -48,3 et -18,3 micromoles/L (de -0,87 à -0,33 mg/dL).

Efficacité et sécurité cliniques

Diabète de type 2

PI_Text079708 1	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 17 of 43
--------------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

L'amélioration du contrôle glycémique et la réduction conjointe de la morbi-mortalité cardiovasculaire et rénale font partie intégrante du traitement du diabète de type 2.

Quatorze études cliniques contrôlées, randomisées et en double aveugle ont été réalisées chez 7 056 patients adultes diabétiques de type 2 afin d'évaluer l'efficacité glycémique et la tolérance de dapagliflozine ; 4 737 d'entre eux étaient traités par dapagliflozine. Douze études avaient une période de traitement de 24 semaines, 8 ont été prolongées de 24 à 80 semaines (pour une durée totale de 104 semaines), une étude avait une période de traitement de 28 semaines, et une étude a duré 52 semaines avec des périodes d'extension de 52 semaines et de 104 semaines (durée totale de l'étude de 208 semaines). La durée moyenne des cas de diabète était comprise entre 1,4 et 16,9 ans. Cinquante pour cent (50 %) des patients avaient une insuffisance rénale légère et 11 % une insuffisance rénale modérée. Cinquante-et-un pour cent (51 %) des patients étaient des hommes, 84 % étaient d'origine caucasienne, 8 % étaient d'origine asiatique, 4 % étaient d'origine afro-américaine et 4 % étaient issus d'autres groupes ethniques. Quatre-vingt-un pour cent (81 %) des patients présentaient un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 27 . Par ailleurs, deux études contrôlées versus placebo de 12 semaines ont été conduites chez des patients présentant un diabète de type 2 et une hypertension insuffisamment contrôlée. Une étude des effets cardiovasculaires (DECLARE) a été conduite avec la dapagliflozine 10 mg versus placebo chez 17 160 patients atteints de diabète de type 2 avec ou sans maladie cardiovasculaire établie afin d'évaluer l'effet du médicament sur les événements cardiovasculaires et rénaux.

Contrôle glycémique

Monothérapie

Une étude en double aveugle contrôlée versus placebo de 24 semaines (avec une période d'extension additionnelle) a été menée afin d'évaluer la tolérance et l'efficacité de dapagliflozine en monothérapie chez des patients atteints de diabète de type 2 dont le contrôle glycémique est inadéquat. Le traitement par une dose quotidienne de la dapagliflozine a entraîné des diminutions statistiquement significatives ($p < 0,0001$) de l'HbA1c par rapport au placebo (Tableau 2).

Durant la période d'extension, la baisse de l'HbA1c s'est maintenue jusqu'à la semaine 102 (variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales de -0,61 % et de -0,17 % pour dapagliflozine 10 mg et le placebo, respectivement).

Tableau 2. Résultats à la semaine 24 (LOCF^a) d'une étude contrôlée versus placebo avec la dapagliflozine en monothérapie

	Monothérapie	
	Dapagliflozine	Placebo
	10 mg	
N ^b	70	75
HbA1c (%)		
Valeur initiale (moyenne)	8,01	7,79
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-0,89	-0,23
Différence par rapport au placebo ^c	-0,66*	
(IC 95 %)	(-0,96; -0,36)	
Patients (%) atteignant :		
HbA1c < 7%		
Données ajustées par rapport à la valeur initiale	50,8 [§]	31,6
Poids corporel (kg)		

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Valeur initiale (moyenne)	94,13	88,77
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-3,16	-2,19
Différence par rapport au placebo ^c	-0,97	
(IC 95 %)	(-2,20; 0,25)	

^aMéthode LOCF (Last Observation Carried Forward) : méthode selon laquelle la dernière observation est considérée comme le résultat (avant intervention de secours, le cas échéant)

^bTous les patients randomisés ayant pris au moins une dose du médicament pendant la période de l'étude en double aveugle à court terme

^cMoyenne des moindres carrés ajustée par rapport à la valeur initiale

*Valeur p < 0,0001 versus placebo

[§]Significativité statistique non déterminée en raison de la procédure d'évaluation séquentielle des critères secondaires

Associations avec d'autres médicaments

Lors d'une étude de non-infériorité contrôlée versus un comparateur actif de 52 semaines (avec des périodes d'extension de 52 semaines et de 104 semaines), dapagliflozine a été évalué en association à la metformine par rapport à un sulfamide hypoglycémiant (glipizide) en association à la metformine chez des patients dont le contrôle glycémique est inadéquat (HbA1c > 6,5 % et ≤ 10 %). Les résultats ont mis en évidence une diminution moyenne de l'HbA1c entre le début de l'étude et la semaine 52 similaire à celle observée avec le glipizide, démontrant ainsi une non-infériorité (Tableau 3). A la semaine 104, la variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale de l'HbA1c était de -0,32 % pour la dapagliflozine 10 mg et de -0,14 % pour le glipizide. A la semaine 208, la variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale de l'HbA1c était de -0,10 % pour la dapagliflozine et de 0,20 % pour le glipizide. Aux semaines 52, 104 et 208, le pourcentage de patients ayant développé au moins un événement hypoglycémique s'est avéré significativement moins élevé dans le groupe traité par la dapagliflozine (3,5 %, 4,3 % et 5,0 % respectivement) que dans le groupe traité par le glipizide (40,8 %, 47,0 % et 50,0 % respectivement). La proportion de patients restés dans l'étude aux semaines 104 et 208 était de 56,2 % et 39,7 % pour le groupe traité par la dapagliflozine et 50,0 % et 34,6 % pour le groupe traité par le glipizide.

Tableau 3. Résultats à la semaine 52 (LOCF^a) d'une étude contrôlée versus produit actif comparant la dapagliflozine au glipizide en association à la metformine

Paramètre	Dapagliflozine + metformine	Glipizide+ metformine
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Valeur initiale (moyenne)	7,69	7,74
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-0,52	-0,52
Différence par rapport au glipizide + metformine ^c	-0,00 ^d	
(IC 95 %)	(-0,11; 0,11)	
Poids corporel (kg)		
Valeur initiale (moyenne)	88,44	87,60
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-3,22	1,44
Différence par rapport au glipizide + metformine ^c	-4,65 [*]	
(IC 95 %)	(-5,14; -4,17)	

^a Méthode LOCF (Last Observation Carried Forward) : méthode selon laquelle la dernière observation est considérée comme le résultat

^b Patients randomisés et traités avec les valeurs initiales et au moins 1 mesure d'efficacité en cours d'étude

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

^c Moyenne des moindres carrés ajustée par rapport à la valeur initiale

^d Non infériorité versus l'association glipizide + metformine

* Valeur $p < 0,0001$

La dapagliflozine en association à la metformine, au glimépiride, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, à la sitagliptine (avec ou sans metformine) ou à l'insuline a entraîné des diminutions statistiquement significatives de l'HbA1c à 24 semaines par rapport aux patients recevant le placebo ($p < 0,0001$; Tableaux 4, 5 et 6).

Les diminutions de l'HbA1c constatées à la semaine 24 ont été maintenues dans les études en association (glimépiride et insuline) sur 48 semaines (glimépiride) et jusqu'à 104 semaines (insuline). A la semaine 48, en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), les variations moyennes ajustées par rapport à la valeur initiale pour dapagliflozine 10 mg et le placebo étaient de -0,30 % et 0,38 % respectivement. Pour l'étude en association à la metformine, les diminutions d'HbA1c ont été maintenues jusqu'à la semaine 102 (variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales de -0,78 % et de 0,02 % pour dapagliflozine 10 mg et le placebo, respectivement). A la semaine 104 pour l'insuline (associée ou non à d'autres hypoglycémiantes oraux), les variations moyennes ajustées de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale étaient diminuées de -0,71 % et -0,06 %, respectivement, pour dapagliflozine 10 mg et le placebo. Aux semaines 48 et 104, la dose d'insuline est restée stable par rapport à la valeur initiale chez les patients traités par dapagliflozine 10 mg à une dose moyenne de 76 UI/jour. Dans le groupe placebo, il y a eu une augmentation moyenne de 10,5 UI/jour et 18,3 UI/jour par rapport à la valeur initiale (dose moyenne de 84 et de 92 UI/jour), respectivement, aux semaines 48 et 104. La proportion de patients restés dans l'étude à la semaine 104 était de 72,4 % pour le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et 54,8 % pour le groupe placebo.

Tableau 4. Résultats d'études contrôlées versus placebo de 24 semaines (LOCF^a) portant sur la dapagliflozine en association à la metformine ou à la sitagliptine (avec ou sans metformine)

	Association thérapeutique			
	Metformine ¹		Inhibiteur de DPP-4 (sitagliptine ²) ± metformine ¹	
	Dapagliflozine 10 mg	Placebo	Dapagliflozine 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Valeur initiale (moyenne)	7,92	8,11	7,90	7,97
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Différence par rapport au placebo ^c	-0,54*		-0,48*	
(IC 95 %)	(-0,74; -0,34)		(-0,62; -0,34)	
Patients (%) atteignant:				
HbA1c < 7%				
Données ajustées sur la valeur initiale	40,6**	25,9		
Poids corporel (kg)				
Valeur initiale (moyenne)	86,28	87,74	91,02	89,23
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Différence par rapport au placebo ^c	-1,97*		-1,89*	
(IC 95 %)	(-2,63; -1,31)		(-2,37; -1,40)	
PI_Text079708	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024			Page 20 of 43
1				

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

¹ Metformine $\geq 1\,500$ mg/jour ;

² Sitagliptine 100 mg/jour

^a Méthode LOCF (Last Observation Carried Forward) : méthode selon laquelle la dernière observation est considérée comme le résultat (avant intervention de secours, le cas échéant)

^b Tous les patients randomisés ayant pris au moins une dose du médicament pendant la période de l'étude en double aveugle à court terme

^c Moyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale

* Valeur $p < 0,0001$ versus placebo + hypoglycémiant oral

** Valeur $p < 0,05$ versus placebo + hypoglycémiant oral

Tableau 5. Résultats d'études contrôlées versus placebo de 24 semaines portant sur la dapagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant (glimépiride) ou à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant

	Association thérapeutique			
	Sulfamides hypoglycémiants (glimépiride ¹)		Sulfamides hypoglycémiants+ metformine ²	
	Dapagliflozine 10 mg	Placebo	Dapagliflozine 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Valeur initiale (moyenne)	8,07	8,15	8,08	8,24
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Différence par rapport au placebo ^c	-0,68*		-0,69*	
(IC 95 %)	(-0,86; -0,51)		(-0,89; -0,49)	
Patients (%) atteignant : HbA1c < 7% (LOCF)^d				
Données ajustées sur la valeur initiale	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Poids corporel (kg) (LOCF)^d				
Valeur initiale (moyenne)	80,56	80,94	88,57	90,07
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Différence par rapport au placebo ^c	-1,54*		-2,07*	
(IC 95 %)	(-2,17; -0,92)		(-2,79; -1,35)	

¹Glimépiride 4 mg/jour ;

²Metformine (formulation immédiate ou à libération prolongée) ≥ 1500 mg/jour plus un sulfamide hypoglycémiant à la dose maximale tolérée, qui doit être au moins la moitié de la dose maximale, reçus pendant au moins 8 semaines avant l'inclusion.

^aPatients randomisés et traités avec une valeur initiale et avec au moins une valeur ultérieure de mesure d'efficacité.

^bColonnes 1 et 2, HbA1c analysée avec la méthode LOCF (voir note d) ; Colonnes 3 et 4, HbA1c analysée avec la méthode LRM (voir note e)

^cMoyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale

^dMéthode LOCF (Last Observation Carried Forward) : méthode selon laquelle la dernière observation est considérée comme le résultat (avant intervention de secours, le cas échéant)

^eLRM : Analyse longitudinale de mesures répétées

*Valeur $p < 0,0001$ versus placebo + médicaments hypoglycémiants oraux

Tableau 6. Résultats à la semaine 24 (LOCF^a) d'une étude contrôlée versus placebo portant sur la dapagliflozine associée à l'insuline (seule ou avec un hypoglycémiant oral)

Paramètre	Dapagliflozine 10 mg + Insuline	Placebo + Insuline
PI_Text079708 1	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 21 of 43

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

	± hypoglycémiants oraux ²	± hypoglycémiants oraux ²
N ^b	194	193
HbA1c (%)		
Valeur initiale (moyenne)	8,58	8,46
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-0,90	-0,30
Différence par rapport au placebo ^c	-0,60*	
(IC 95 %)	(-0,74; -0,45)	
Poids corporel (kg)		
Valeur initiale (moyenne)	94,63	94,21
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-1,67	0,02
Différence par rapport au placebo ^c	-1,68*	
(IC 95 %)	(-2,19; -1,18)	
Dose quotidienne moyenne d'insuline (UI)¹		
Valeur initiale (moyenne)	77,96	73,96
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-1,16	5,08
Différence par rapport au placebo ^c	-6,23*	
(IC 95 %)	(-8,84; -3,63)	
Patients avec une dose quotidienne moyenne d'insuline réduite d'au moins 10 % (%)	19,7**	11,0

^a Méthode LOCF (Last Observation Carried Forward) : méthode selon laquelle la dernière observation est considérée comme le résultat (avant ou le jour de la première augmentation de la dose d'insuline, le cas échéant)

^b Tous les patients randomisés ayant pris au moins une dose du médicament pendant la période de l'étude en double aveugle à court terme

^c Moyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale et présence d'un hypoglycémiant oral

* Valeur p < 0,0001 versus placebo + insuline ± hypoglycémiant oral

** Valeur p < 0,05 versus placebo + insuline ± hypoglycémiant oral

¹ Augmentation de la dose d'insuline (dont insuline à action rapide, à action intermédiaire et basale) autorisée uniquement chez les patients répondant à des critères de glycémie à jeun (GAJ) prédéfinis

² Cinquante pour cent des patients étaient traités exclusivement par de l'insuline au début de l'étude ; 50 % prenaient 1 ou 2 hypoglycémiants oraux en plus de l'insuline : dans ce dernier groupe, 80 % étaient sous metformine seule, 12 % recevaient une thérapie associant de la metformine et un sulfamide, et le reste des patients était traité par d'autres hypoglycémiants oraux.

En association avec la metformine chez les patients naïfs

Un total de 1236 patients naïfs de traitement présentant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé (HbA1c ≥ 7,5 % et ≤ 12 %) ont participé à deux études contrôlées avec comparateur actif d'une durée de 24 semaines afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la dapagliflozine (5 mg ou 10 mg) en association avec la metformine chez les patients naïfs versus chaque médicament pris individuellement.

Le traitement par la dapagliflozine 10 mg en association avec la metformine (jusqu'à 2000 mg par jour) a montré des améliorations significatives de l'HbA1c en comparaison avec le traitement par des médicaments pris individuellement (Tableau 7) et a conduit à des réductions plus importantes de la GAJ (comparé aux médicaments pris individuellement) et du poids corporel (comparé à la metformine).

PI_Text079708 1	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 22 of 43
--------------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Tableau 7. Résultats à la semaine 24 (LOCF^a) d'une étude contrôlée d'une association thérapeutique de dapagliflozine et de metformine chez des patients naïfs

Paramètre	Dapagliflozine 10 mg + metformine	Dapagliflozine 10 mg	Metformine
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Valeur initiale (moyenne)	9,10	9,03	9,03
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Différence par rapport à la dapagliflozine ^c	-0,53*		
(IC 95 %)	(-0,74; -0,32)		
Différence par rapport à la metformine ^c	-0,54*	-0,01	
(IC 95 %)	(-0,75; -0,33)	(-0,22; 0,20)	

^a Méthode LOCF : Last Observation Carried Forward. Dernière observation avant la mise en place des mesures d'urgence pour les patients les nécessitant.

^b Tous les patients randomisés ayant pris au moins une dose du médicament pendant la période de l'étude en double aveugle à court terme.

^c Moyenne des moindres carrés ajustée par rapport à la valeur initiale.

* Valeur $p < 0,0001$.

Association thérapeutique avec l'exénatide à libération prolongée

Dans une étude contrôlée, versus comparateur actif de 28 semaines en double aveugle, l'association de dapagliflozine et d'exénatide à libération prolongée (un agoniste des récepteurs du GLP1) a été comparée à la dapagliflozine seule et à l'exénatide à libération prolongée seule chez des sujets présentant une glycémie insuffisamment contrôlée par de la metformine seule (HbA1c $\geq 8\%$ et $\leq 12\%$). Tous les groupes de traitement ont obtenu une diminution de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale. Le groupe de traitement dapagliflozine 10 mg et exénatide à libération prolongée a présenté des réductions supérieures de l'HbA1c en comparaison à la valeur initiale par rapport à la dapagliflozine seule ou à l'exénatide à libération prolongée seule (Tableau 8).

Tableau 8. Résultats d'une étude de 28 semaines comparant l'association de dapagliflozine et d'exénatide à libération prolongée à la dapagliflozine seule et à l'exénatide à libération prolongée seule, en association à la metformine (patients en intention de traiter).

Paramètre	Dapagliflozine 10 mg QD + exénatide à libération prolongée 2 mg QW	Dapagliflozine 10 mg QD + placebo QW	Exénatide à libération prolongée 2 mg QW + placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
A l'inclusion (moyenne)	9,29	9,25	9,26
Variation depuis l'inclusion ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre l'association et le médicament seul		-0,59*	-0,38**
(IC 95%)		(-0,84; -0,34)	(-0,63; -0,13)
Patients (%) ayant atteint	44,7	19,1	26,9

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

un taux d'HbA1c <7 %

Poids corporel (kg)

A l'inclusion (moyenne)	92,13	90,87	89,12
Variation depuis l'inclusion ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre l'association et le médicament seul		-1,33*	-2,00*
(IC 95 %)		(-2,12; -0,55)	(-2,79; -1,20)

QW= une fois par semaine, QD= une fois par jour, SE = erreur standard, IC= intervalle de confiance, N=nombre de patients.

^a La moyenne ajustée des moindres carrés et la différence entre les différents groupes de traitement de la variation entre les valeurs à l'inclusion et la semaine 28 ont été modélisées en utilisant un modèle mixte à mesures répétées (MMMR) incluant comme facteurs fixes le traitement, la région, la catégorie de l'HbA1c à l'inclusion (< 9,0 % ou ≥ 9,0 %), la semaine, et le traitement par semaine et la valeur à l'inclusion en tant que co-variante.

*p < 0,001, **p < 0,01.

Les valeurs de p sont toutes des valeurs de p ajustées pour des mesures multiples.

Les analyses excluent les mesures post traitement et après arrêt prématuré de la prise des produits à l'étude.

Glycémie à jeun

Le traitement par dapagliflozine 10 mg en monothérapie ou en association à la metformine, au glimépiride, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, à la sitagliptine (avec ou sans metformine) ou à l'insuline a entraîné une réduction statistiquement significative de la GAJ (-1,90 à -1,20 mmol/L [-34,2 à -21,7 mg/dL]) par rapport au placebo (-0,33 à 0,21 mmol/L [-6,0 à 3,8 mg/dL]). Cet effet a été observé à la semaine 1 du traitement et s'est maintenu dans les études prolongées jusqu'à la semaine 104.

Le traitement par l'association de dapagliflozine 10 mg et d'exénatide à libération prolongée a entraîné des réductions plus importantes de la GAJ à la semaine 28 : -3,66 mmol/L (-65,8 mg/dL), en comparaison à -2,73 mmol/L (-49,2 mg/dL) pour la dapagliflozine seule (p < 0,001) et à -2,54 mmol/L (-45,8 mg/dL) pour l'exénatide seule (p < 0,001).

Dans une étude spécifique chez des patients diabétiques ayant un DFG_e ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m², un traitement par dapagliflozine a montré des réductions de la GAJ à la semaine 24 de -1,19 mmol/L (-21,46 mg/dL) par rapport à -0,27 mmol/L (-4,87 mg/dL) pour le placebo (p = 0,001).

Glycémie postprandiale

Le traitement par la dapagliflozine 10 mg en association au glimépiride a entraîné une réduction statistiquement significative de la glycémie postprandiale à 2 heures à la semaine 24. Cet effet s'est maintenu jusqu'à la semaine 48.

Le traitement par la dapagliflozine 10 mg en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine) a entraîné des diminutions de la glycémie postprandiale à 2 heures à la semaine 24 qui ont été maintenues jusqu'à la semaine 48.

L'association de dapagliflozine 10 mg et d'exénatide à libération prolongée a conduit à des réductions significativement plus importantes de la glycémie postprandiale à 2 heures à la semaine 28 en comparaison à chaque médicament seul.

Poids corporel

La prise de dapagliflozine 10 mg en association à la metformine, au glimépiride, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, à la sitagliptine (avec ou sans metformine) ou à l'insuline a entraîné une réduction statistiquement significative du poids corporel à 24 semaines (p < 0,0001, tableaux 4 et 5). Ces effets ont été maintenus lors des études à long terme. A la semaine 48, la différence entre la dapagliflozine en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine) comparée au placebo était de

PI_Text079708	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 24 of 43
1		

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

– 2,22 kg. A la semaine 102, la différence entre la dapagliflozine et le placebo, associée à la metformine ou associée à l'insuline, était, respectivement, de –2,14 et –2,88 kg.

Dans une étude contrôlée de non-infériorité en association à la metformine, la dapagliflozine a entraîné comparativement au glipizide une réduction statistiquement significative du poids corporel de –4,65 kg à 52 semaines ($p < 0,0001$, tableau 3) qui était maintenue à 104 et 208 semaines (–5,06 kg et –4,38 kg respectivement).

L'association de dapagliflozine 10 mg et d'exénatide à libération prolongée a démontré une réduction significativement plus importante du poids en comparaison à chaque médicament seul (Tableau 8).

Une étude de 24 semaines chez 182 patients diabétiques utilisant l'absorptiométrie à rayons X double énergie (DXA) a évalué la composition corporelle sous dapagliflozine 10 mg associée à la metformine versus l'association placebo et metformine. Cette étude a montré des réductions du poids corporel et de la masse grasse mesurée par DXA plutôt qu'une perte de tissu maigre ou qu'une perte hydrique sous dapagliflozine. Le traitement avec dapagliflozine et metformine a révélé une diminution numérique du tissu adipeux viscéral versus le traitement par placebo et metformine lors d'une sous-étude d'imagerie par résonance magnétique.

Pression artérielle

Dans une analyse poolée prédéfinie de 13 études *versus* placebo, le traitement par la dapagliflozine 10 mg a entraîné une variation de la pression artérielle systolique de –3,7 mmHg et de la pression artérielle diastolique de –1,8 mmHg par rapport aux valeurs initiales, *versus* –0,5 mmHg pour la pression systolique et –0,5 mmHg pour la pression diastolique dans le groupe placebo à la semaine 24. Des diminutions similaires ont été observées jusqu'à 104 semaines.

Le traitement avec l'association de dapagliflozine 10 mg et d'exénatide à libération prolongée a conduit à la semaine 28 à une diminution significativement plus importante (–4,3 mmHg) de la pression artérielle systolique comparée à celle avec la dapagliflozine seule (–1,8 mmHg, $p < 0,05$) ou à celle avec l'exénatide à libération prolongée seule (–1,2±0,8 mmHg, $p < 0,01$).

Dans deux études contrôlées *versus* placebo de 12 semaines, un total de 1 062 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés et hypertendus (malgré la prise d'un traitement antérieur régulier par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) dans une étude et par IEC ou par ARA-II associé à un traitement antihypertenseur additionnel dans l'autre étude) ont été traités par 10 mg de dapagliflozine ou par placebo. Pour les 2 études, à la semaine 12, la dapagliflozine 10 mg associée au traitement antidiabétique habituel a entraîné une amélioration de l'HbA1c et une diminution de la pression artérielle systolique, corrigée par rapport à la diminution due à la prise d'un placebo, respectivement de 3,1 et 4,3 mmHg en moyenne.

Dans une étude spécifique chez des patients diabétiques ayant un $DFGe \geq 45$ à < 60 mL/min/1,73 m², un traitement par dapagliflozine a montré une réduction de la pression artérielle systolique en position assise à la semaine 24 de –4,8 mmHg par rapport à une réduction de –1,7 mmHg pour le placebo ($p < 0,05$).

Contrôle glycémique chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée IRC 3A ($DFGe \geq 45$ à < 60 mL/min/1,73 m²)

L'efficacité de la dapagliflozine a fait l'objet d'une évaluation au cours d'une étude spécifique chez des patients diabétiques avec un $DFGe \geq 45$ à < 60 mL/min/1,73 m² et présentant une glycémie insuffisamment contrôlée avec les traitements standards. Le traitement par la dapagliflozine a permis des diminutions de l'HbA1c et du poids corporel par rapport au placebo (Tableau 9).

PI_Text079708 1	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 25 of 43
--------------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Tableau 9. Résultats à la semaine 24 d'une étude contrôlée comparant la dapagliflozine au placebo chez des patients diabétiques avec un DFG_e ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m²

	Dapagliflozin 10 mg ^a	Placebo ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Valeur initiale (moyenne)	8,35	8,03
Variation par rapport à la valeur initiale ^b	-0,37	-0,03
Différence par rapport au placebo ^b (IC 95%)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Poids corporel (kg)		
Valeur initiale (moyenne)	92,51	88,30
Pourcentage de variation par rapport à la valeur initiale ^c	-3,42	-2,02
Différence en pourcentage par rapport au placebo ^c (IC 95%)	-1,43* (-2,15; -0,69)	

^a Les traitements standard comprenaient la metformine ou le chlorhydrate de metformine pour 69,4% et 64,0% des patients respectivement dans les groupes recevant la dapagliflozine et placebo

^b Moyenne des moindres carrés ajustée par rapport à la valeur initiale

^c Dérivée de la moyenne des moindres carrés ajustée par rapport à la valeur initiale

* p<0,001

Patients avec une valeur initiale Hb1Ac ≥ 9 %

Dans une analyse prédéterminée de patients avec une valeur initiale d'Hb1Ac ≥ 9,0 %, traités par dapagliflozine 10 mg en monothérapie, il a été démontré des baisses statistiquement significatives de l'Hb1Ac à 24 semaines en monothérapie (la variation moyenne ajustée de la valeur initiale, respectivement : -2,04 % et 0,19 % pour dapagliflozine 10 mg et le placebo) et en association à la metformine (la variation moyenne ajustée de la valeur initiale, respectivement : -1,32 % et -0,53 % pour dapagliflozine 10 mg et le placebo).

Effets cardiovasculaire et rénal

DECLARE (*Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events*) était une étude clinique internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, conduite afin de déterminer l'effet de la dapagliflozine par rapport au placebo sur les effets cardiovasculaires lorsque le médicament était ajouté aux traitements standards en cours. Tous les patients présentaient un diabète de type 2 et soit au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire supplémentaires (âge ≥55 ans chez les hommes ou ≥60 ans chez les femmes et au moins une des caractéristiques suivantes : dyslipidémie, hypertension ou abagisme actif), soit une maladie cardiovasculaire établie.

Sur les 17 160 patients randomisés, 6 974 (40,6 %) présentaient une maladie cardiovasculaire établie et 10 186 (59,4 %) ne présentaient pas de maladie cardiovasculaire établie. 8 582 patients ont été randomisés dans le groupe dapagliflozine 10 mg et 8 578 dans le groupe placebo, et ont été suivis pendant une durée médiane de 4,2 ans.

L'âge moyen des patients dans l'étude était de 63,9 ans, et 37,4 % étaient des femmes. En tout, 22,4 % avaient un diabète depuis ≤5 ans, et l'ancienneté moyenne du diabète était de 11,9 ans. Le taux moyen d'HbA1c était de 8,3 % et l'IMC moyen était de 32,1 kg/m².

À l'inclusion, 10,0 % des patients avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque. Le DFG_e moyen était de 85,2 mL/min/1,73 m², 7,4 % des patients avaient un DFG_e <60 mL/min/1,73 m² et 30,3 % des patients avaient une micro- ou une macroalbuminurie (RAC ≥30 à ≤300 mg/g ou >300 mg/g,

PI_Text079708	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 26 of 43
1		

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

respectivement).

La plupart des patients (98 %) utilisaient un ou plusieurs médicaments antidiabétiques à l'inclusion, incluant metformine (82 %), insuline (41 %) et sulfamide hypoglycémiant (43 %).

Les critères d'évaluation principaux étaient le délai de survenue du premier événement du critère composite « décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique » (MACE) et le délai de survenue du premier événement du critère composite « hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire ». Les critères d'évaluation secondaires étaient un critère d'évaluation composite rénal et un critère de mortalité toutes causes confondues.

Événements cardiovasculaires majeurs (major adverse cardiovascular events, MACE)

La dapagliflozine 10 mg a démontré sa non-infériorité *versus* placebo pour le critère composite « décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC ischémique » (p unilatéral <0,001).

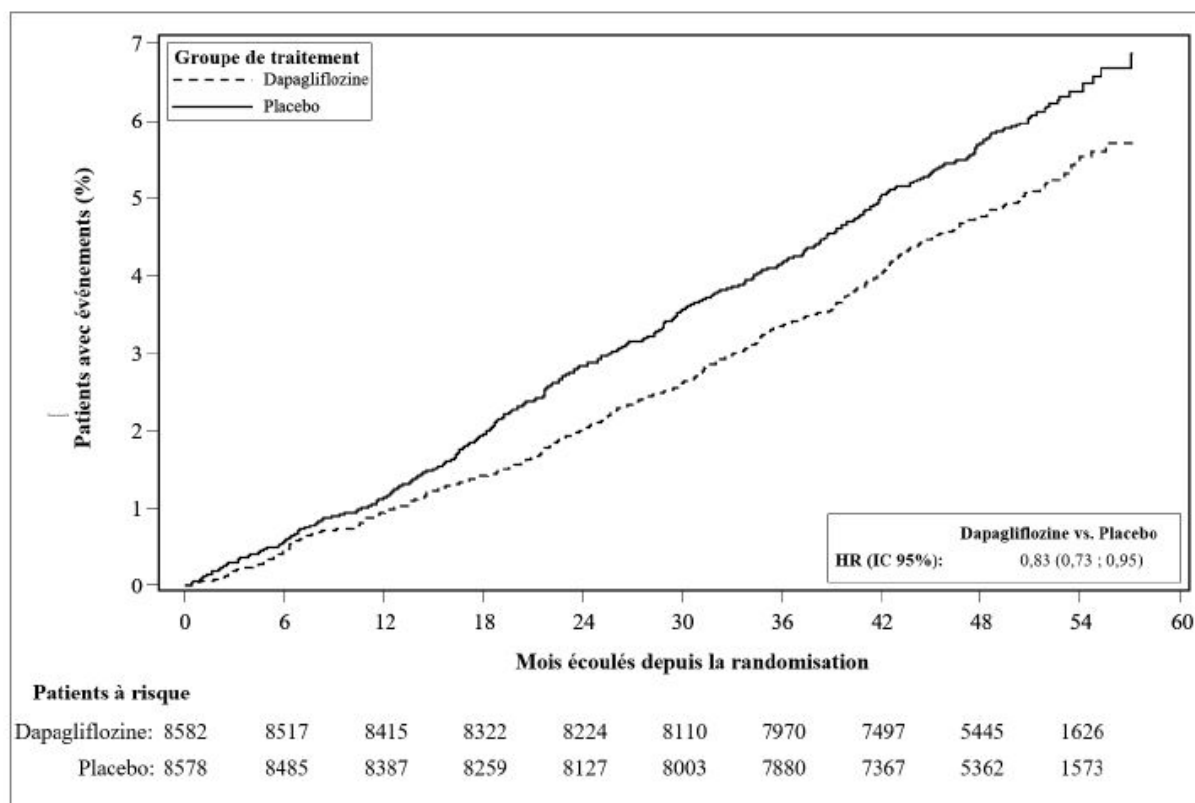
Insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire

La dapagliflozine 10 mg a démontré une supériorité *versus* placebo concernant la prévention pour le composite « hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire » (Figure 1). L'effet était particulièrement porté par l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, sans différence au niveau des décès cardiovasculaires (Figure 2).

Le bénéfice du traitement par dapagliflozine *versus* placebo a été observé chez les patients avec et sans maladie cardiovasculaire établie, avec et sans insuffisance cardiaque à l'inclusion, et il était cohérent dans tous les sous-groupes clés, constitués en fonction de l'âge, du sexe, de la fonction rénale (DFGe) et de la région.

Figure 1 : Délai de survenue du premier événement d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou de décès cardiovasculaire

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

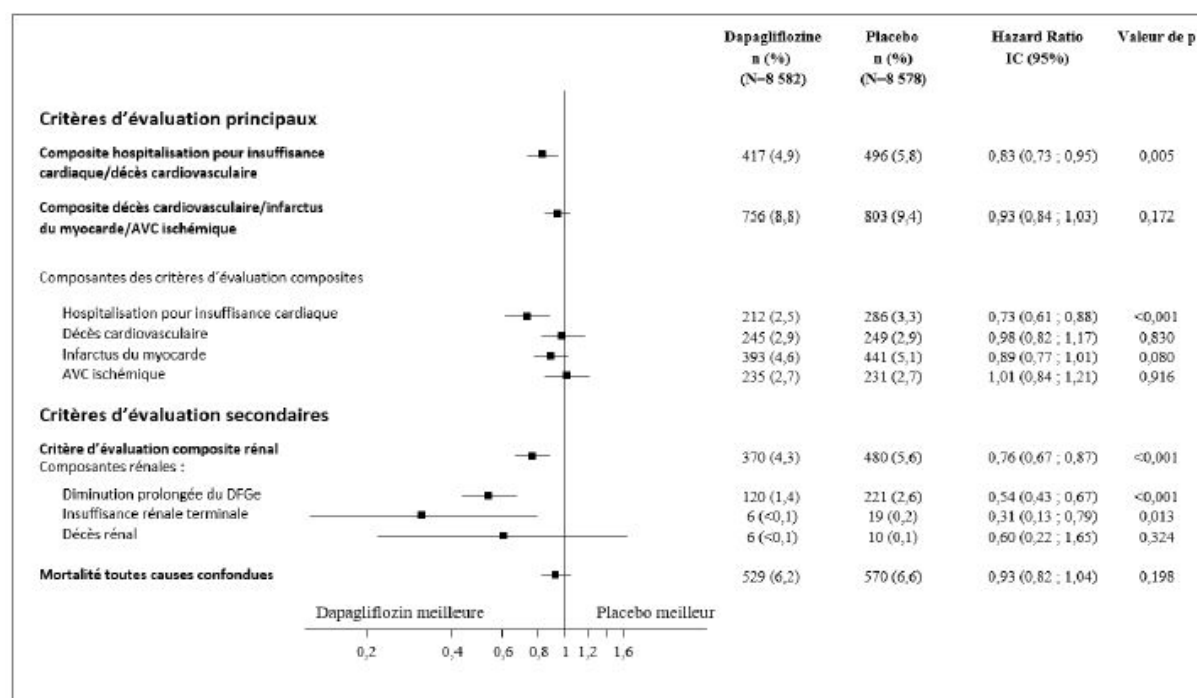


« Patients à risque » correspond au nombre de patients à risque au début de la période.
HR = Hazard ratio IC = intervalle de confiance.

Les résultats des critères d'évaluation des critères principaux et secondaires se trouvent au niveau de la figure 2. La supériorité de la dapagliflozine sur le placebo n'a pas été démontrée pour le MACE ($p=0,172$). Le critère composite rénal et le critère mortalité toutes causes n'ont, de ce fait, pas pu être testés dans le processus de confirmation.

Figure 2 : Effets du traitement concernant les critères principaux composites d'évaluation et leurs composantes, et les critères d'évaluation secondaires et leurs composantes

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium



Le critère d'évaluation composite rénal est défini comme une diminution prolongée confirmée $\geq 40\%$ du DFGe jusqu'à un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² et/ou une insuffisance rénale terminale (dialyse ≥ 90 jours ou transplantation rénale, DFGe prolongée confirmée < 15 mL/min/1,73 m²) et/ou un décès rénal ou cardiovasculaire.

Les valeurs de p sont bilatérales. Les valeurs de p pour les critères d'évaluation secondaires et les composantes individuelles sont nominales.

Le délai de survenue du premier événement a été analysé dans un modèle des risques proportionnels de Cox. Le nombre de premiers événements pour les composantes individuelles correspond au nombre effectif de premiers événements pour chaque composante et n'équivaut pas au nombre d'événements du critère d'évaluation composite.

IC = intervalle de confiance.

Néphropathie

La dapagliflozine a réduit l'incidence des événements du critère composite « diminution confirmée prolongée du DFGe, insuffisance rénale terminale et décès rénal ou cardiovasculaire ». La différence entre les groupes était portée par la réduction des événements des composantes rénales ; la diminution prolongée du DFGe, l'insuffisance rénale terminale et le décès de cause rénale (Figure 2).

Le *hazard ratio* (HR) pour le délai de survenue d'une néphropathie (diminution du DFGe, insuffisance rénale terminale et décès rénal) était de 0,53 (IC 95 % 0,43 ; 0,66) pour la dapagliflozine versus placebo.

De plus, la dapagliflozine a réduit la survenue de nouveaux cas d'albuminurie persistante (HR 0,79 [IC 95 % 0,72 ; 0,87]) et a permis une régression plus importante de la macroalbuminurie (HR 1,82 [IC 95 % 1,51 ; 2,20]) par rapport au placebo.

Insuffisance cardiaque

Étude DAPA-HF : Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (FEVG $\leq 40\%$)

Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) était une étude internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo conduite chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe fonctionnelle II-IV selon la New York Heart Association [NYHA]) à fraction d'éjection réduite (fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] $\leq 40\%$) afin de déterminer l'effet de la dapagliflozine par rapport au placebo sur l'incidence des décès cardiovasculaires et de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque lorsque le médicament était ajouté au

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

traitement de fond standard.

Sur 4 744 patients, 2 373 ont été randomisés pour recevoir la dapagliflozine 10 mg et 2 371 le placebo, et ils ont été suivis pendant une durée médiane de 18 mois. L'âge moyen des patients dans l'étude était de 66 ans, et 77 % étaient des hommes.

À l'inclusion, 67,5 % des patients étaient en classe II selon la NYHA, 31,6 % en classe III et 0,9 % en classe IV, la FEVG médiane était de 32 %, 56% des insuffisances cardiaques étaient d'origine ischémique, 36% étaient non ischémiques et 8% étaient d'étiologie inconnue. Dans chaque groupe de traitement, 42 % des patients avaient un diabète de type 2 sur la base des antécédents de diagnostic établi et 3 % supplémentaires de patients de chaque groupe étaient classés comme ayant un diabète de type 2 sur la base d'un taux d'HbA1c $\geq 6,5$ % à la fois à l'inclusion et lors de la randomisation. Les patients recevaient un traitement standard ; 94 % des patients étaient traités par un IEC, un ARA ou une association d'inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (ARNI, 11 %), 96 % par un bêtabloquant, 71 % par un antagoniste du récepteur minéralocorticoïde (ARM), 93 % par un diurétique et 26 % étaient porteurs d'un dispositif implantable (avec fonction défibrillateur).

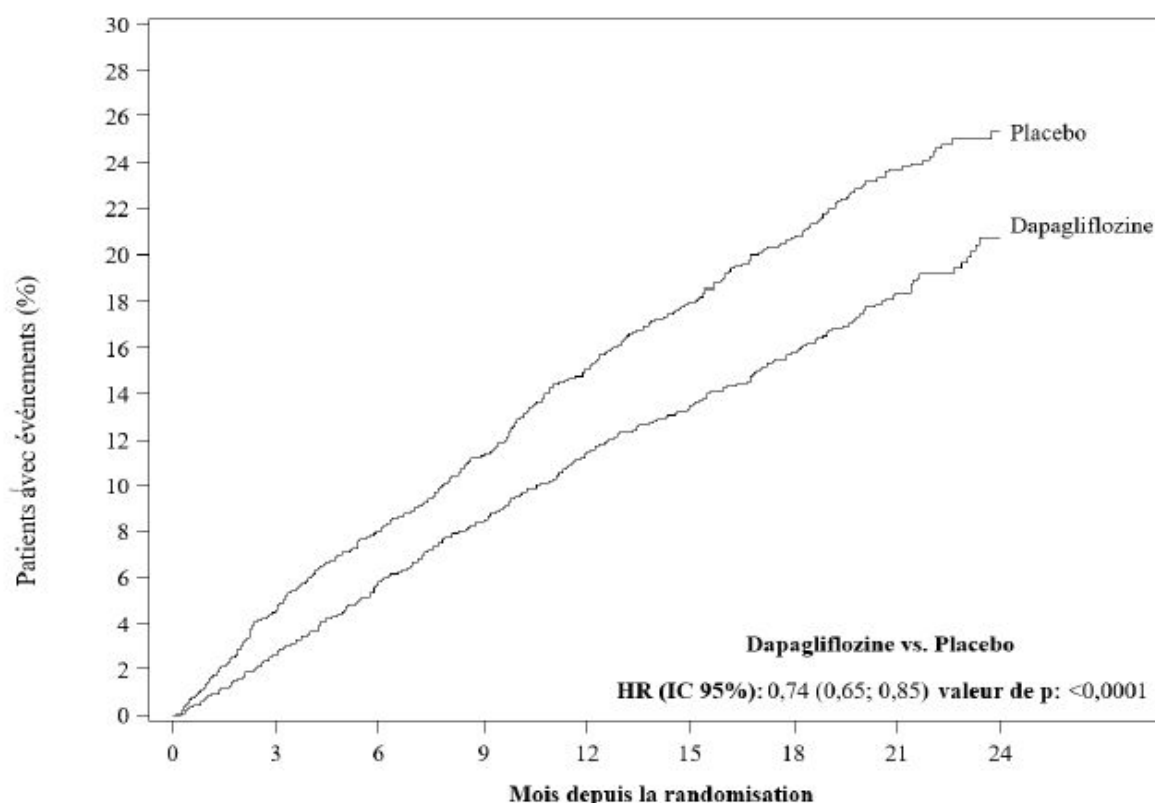
Les patients avec un DFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m² à l'inclusion ont été inclus dans l'étude. Le DFGe moyen était de 66 mL/min/1,73 m², 41 % des patients avaient un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² et 15 % présentaient un DFGe < 45 mL/min/1,73 m².

Décès cardiovasculaires et aggravation de l'insuffisance cardiaque

La dapagliflozine a été supérieure au placebo concernant la prévention pour le critère composite principal comprenant décès cardiovasculaire, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou consultation en urgence pour insuffisance cardiaque (HR 0,74 [IC à 95% 0,65 ; 0,85], p $< 0,0001$). L'effet a été observé tôt et s'est maintenu pendant toute la durée de l'étude (figure 3).

Figure 3 : Délai de survenue du premier événement du critère composite « décès cardiovasculaire, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou consultation en urgence pour insuffisance cardiaque »

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium



Patients à risque

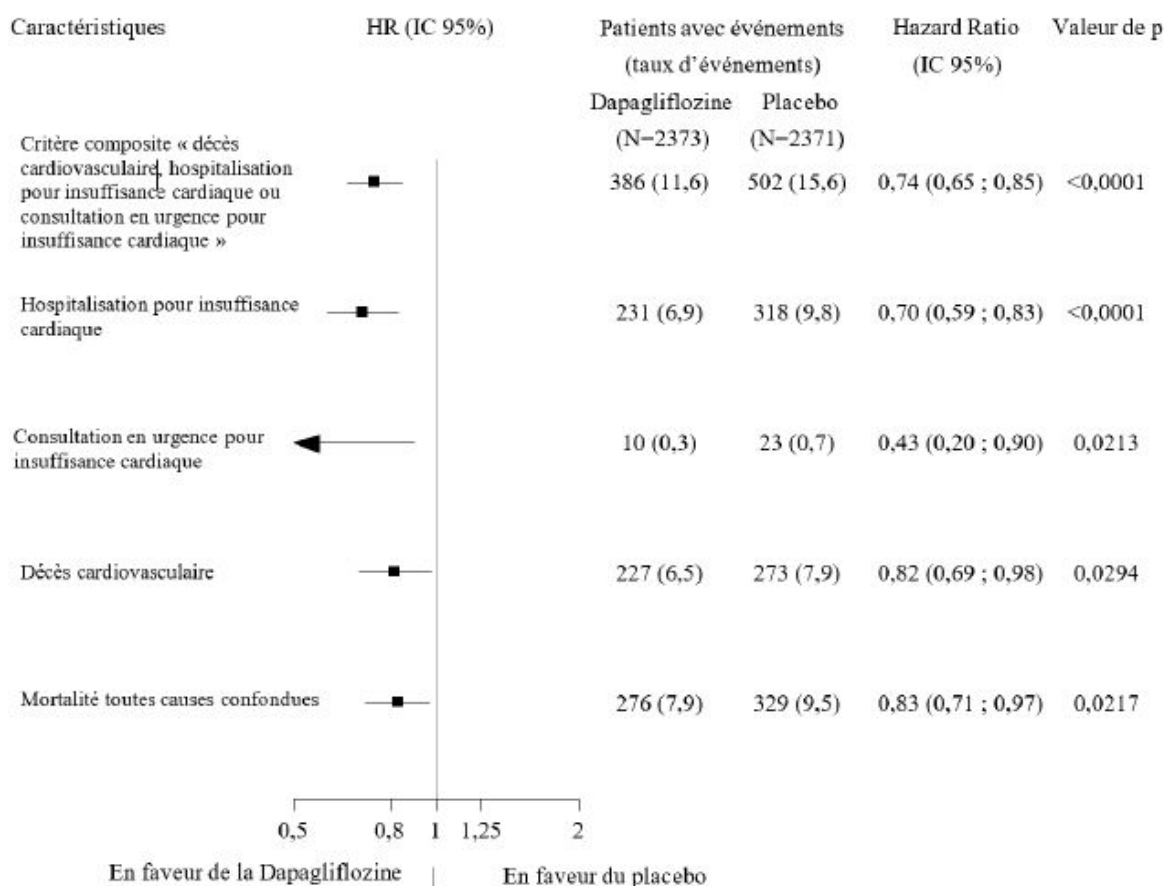
Dapagliflozine:	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo:	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

Une consultation en urgence pour insuffisance cardiaque a été définie comme une évaluation en urgence non prévue par un médecin, par exemple dans un service d'urgences, et nécessitant un traitement pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (autre qu'une simple augmentation des diurétiques oraux). « Patients à risque » correspond au nombre de patients à risque au début de la période.

Les trois composantes du critère d'évaluation principal composite ont chacune contribué à l'effet du traitement (Figure 4). Il y a eu peu de consultations en urgence pour insuffisance cardiaque.

Figure 4 : Effets du traitement concernant le critère d'évaluation principal composite, ses composantes et la mortalité toutes causes confondues

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium



Une consultation en urgence pour insuffisance cardiaque a été définie comme une évaluation en urgence non prévue par un médecin, par exemple dans un service d'urgences, et nécessitant un traitement pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (autre qu'une simple augmentation des diurétiques oraux).

Le nombre de premiers événements pour les composantes individuelles correspond au nombre effectif de premiers événements pour chaque composante et ne s'additionne pas au nombre d'événements du critère d'évaluation composite. Les taux d'événements sont présentés comme le nombre de patients avec événements pour 100 patients-années de suivi. Les valeurs de p pour les composantes individuelles et pour la mortalité toutes causes confondues sont nominales.

La dapagliflozine a également réduit le nombre total d'événements de type hospitalisation pour insuffisance cardiaque (première ou récurrente) et décès cardiovasculaire ; il y a eu 567 événements dans le groupe dapagliflozine versus 742 événements dans le groupe placebo (rapport des taux 0,75 [IC à 95 % 0,65 ; 0,88] ; p = 0,0002).

Le bénéfice du traitement de la dapagliflozine a été observé chez les patients insuffisants cardiaques aussi bien avec un diabète de type 2 que sans diabète associé. La dapagliflozine a réduit le critère principal composite d'incidence des décès cardiovasculaire et d'aggravation de l'insuffisance cardiaque avec un HR de 0,75 (IC à 95% 0,63 ; 0,90) chez les patients diabétiques et 0,73 (IC à 95% 0,60 ; 0,88) chez les patients non diabétiques.

Le bénéfice du traitement par la dapagliflozine *versus* placebo concernant le critère d'évaluation principal a également été cohérent dans les autres sous-groupes clés, constitués en fonction des traitements concomitants de l'insuffisance cardiaque, de la fonction rénale (DFGe), de l'âge, du sexe et de la région.

Résultat rapporté par les patients – symptômes d'insuffisance cardiaque

PI_Text079708 1	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 32 of 43
--------------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

L'effet du traitement par la dapagliflozine sur les symptômes d'insuffisance cardiaque a été évalué par le score total de symptômes au questionnaire Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-TSS), qui quantifie la fréquence et la sévérité des symptômes d'insuffisance cardiaque, incluant la fatigue, les oedèmes périphériques, la dyspnée et l'orthopnée. Le score est compris entre 0 et 100, les scores plus élevés traduisant un meilleur état de santé.

Le traitement par la dapagliflozine a procuré un bénéfice statistiquement significatif et cliniquement pertinent par rapport au placebo concernant les symptômes d'insuffisance cardiaque, mesuré par la variation du score KCCQ-TSS à 8 mois par rapport au score initial (win ratio 1,18 [IC à 95 % 1,11 ; 1,26] ; $p < 0,0001$). La fréquence des symptômes et le fardeau des symptômes ont tous deux contribué aux résultats. Le bénéfice observé a concerné à la fois l'amélioration des symptômes d'insuffisance cardiaque et la prévention de la détérioration des symptômes d'insuffisance cardiaque.

Dans les analyses de patients répondeurs, la proportion de patients présentant une amélioration cliniquement significative du score KCCQ-TSS à 8 mois par rapport au score initial, définie comme une amélioration d'au moins 5 points, a été plus élevée dans le groupe dapagliflozine versus placebo. La proportion de patients avec une détérioration cliniquement significative, définie comme une détérioration d'au moins 5 points, a été plus faible dans le groupe dapagliflozine versus placebo. Les bénéfices observés avec la dapagliflozine ont persisté en cas d'application de valeurs seuil plus conservatrices pour définir une variation cliniquement significative plus importante (Tableau 10).

Tableau 10. Nombre et pourcentage de patients avec une amélioration ou une détérioration cliniquement significative du score KCCQ-TSS à 8 mois

Variation à 8 mois par rapport au score initial:	Dapagliflozine 10 mg n ^a = 2086	Placebo n ^a = 2062		
Amélioration	n (%) améliorés^b	n (%) améliorés^b	Odds ratio^c (IC à 95%)	Valuer de p^f
≥ 5 points	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 points	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 points	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
Détérioration	n (%) détériorés^d	n (%) détériorés^d	Odds ratio (IC à 95%)^e	p-value^f
≥ 5 points	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	<0,0001
≥ 10 points	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	<0,0001

^a Nombre de patients avec un score KCCQ-TSS observé ou décédés avant 8 mois.

^b Nombre de patients avec une amélioration observée d'au moins 5, 10 ou 15 points par rapport au score initial. Les patients décédés avant le temps d'évaluation spécifié sont comptabilisés comme non améliorés.

^c Pour l'amélioration, un *odds ratio* > 1 est en faveur de la dapagliflozine 10 mg.

^d Nombre de patients avec une détérioration observée d'au moins 5 ou 10 points par rapport au score initial. Les patients décédés avant le temps d'évaluation spécifié sont comptabilisés comme détériorés.

^e Pour la détérioration, un *odds ratio* < 1 est en faveur de la dapagliflozine 10 mg.

^f Les valeurs de *p* sont nominales.

Néphropathie

Il y a eu peu d'événements du critère composite rénal (diminution confirmée prolongée du DFG_e ≥ 50 %, IRT ou décès rénal) ; l'incidence a été de 1,2% dans le groupe dapagliflozine et de 1,6% dans le groupe placebo.

PI_Text079708 1	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 33 of 43
--------------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Étude DELIVER : Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche > 40 %

DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure) était une étude internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo conduite chez des patients âgés de ≥ 40 ans et atteints d'insuffisance cardiaque (classe IIIIV selon la NYHA) avec une FEVG > 40 % et des preuves de cardiopathie structurale, afin de déterminer l'effet de la dapagliflozine par rapport au placebo sur l'incidence des décès cardiovasculaires et de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque.

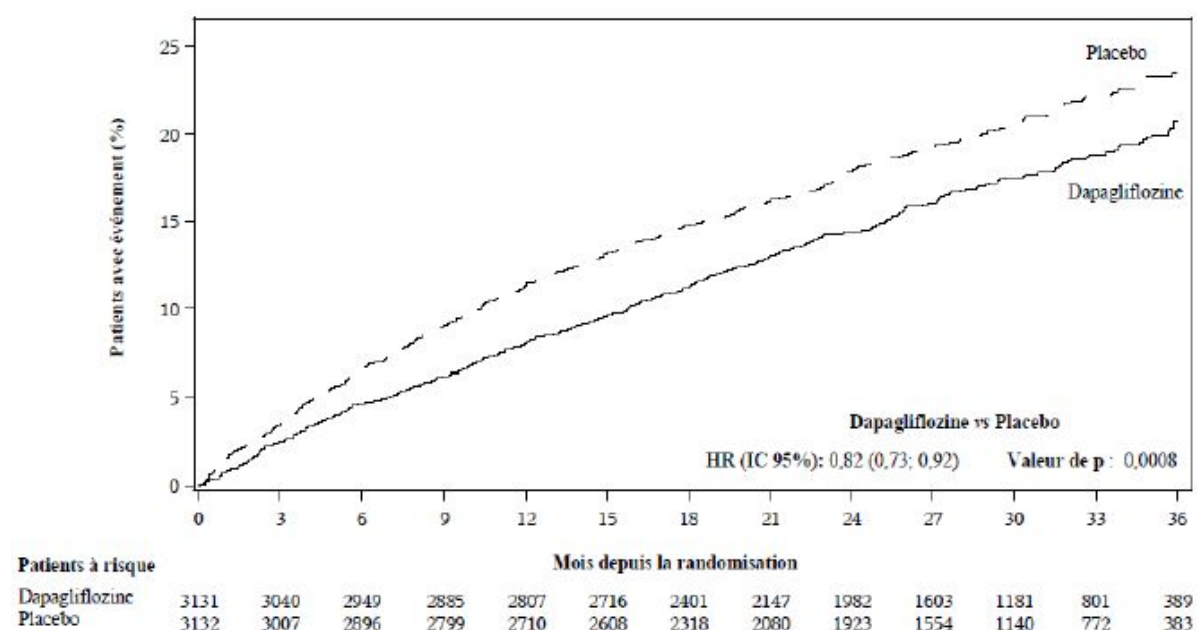
Sur 6 263 patients, 3 131 ont été randomisés pour recevoir la dapagliflozine 10 mg et 3 132 le placebo, et ils ont été suivis pendant une durée médiane de 28 mois. L'étude a inclus 654 (10 %) patients atteints d'insuffisance cardiaque subaiguë (à savoir randomisés pendant leur hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou dans les 30 jours suivant leur sortie). L'âge moyen des patients dans l'étude était de 72 ans et 56 % étaient des hommes.

À l'inclusion, 75 % patients étaient en classe II selon la NYHA, 24 % en classe III et 0,3 % en classe IV. La FEVG médiane était de 54 %, 34 % des patients avaient une FEVG ≤ 49 %, 36 % avaient une FEVG de 50-59 % et 30 % avaient une FEVG ≥ 60 %. Dans chaque groupe de traitement, 45 % des patients avaient des antécédents de diabète de type 2. Le traitement à l'inclusion incluait des IEC/ARA II/ARNI (77 %), des bêtabloquants (83 %) des diurétiques (98 %) et des ARM (43 %).

Le DFGe moyen était de 61 mL/min/1,73 m², 49 % des patients avaient un DFGe < 60 mL/min/1,73 m², 23 % avaient un DFGe < 45 mL/min/1,73 m² et 3 % avaient un DFGe < 30 mL/min/1,73 m².

La dapagliflozine a été supérieure au placebo concernant la réduction de l'incidence des événements du critère d'évaluation principal composite comprenant décès cardiovasculaire, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou consultation en urgence pour insuffisance cardiaque (HR 0,82 [IC à 95 % 0,73 ; 0,92] ; p = 0,0008).

Figure 5 : Délai de survenue du premier événement du critère composite « décès cardiovasculaire, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou consultation en urgence pour insuffisance cardiaque »



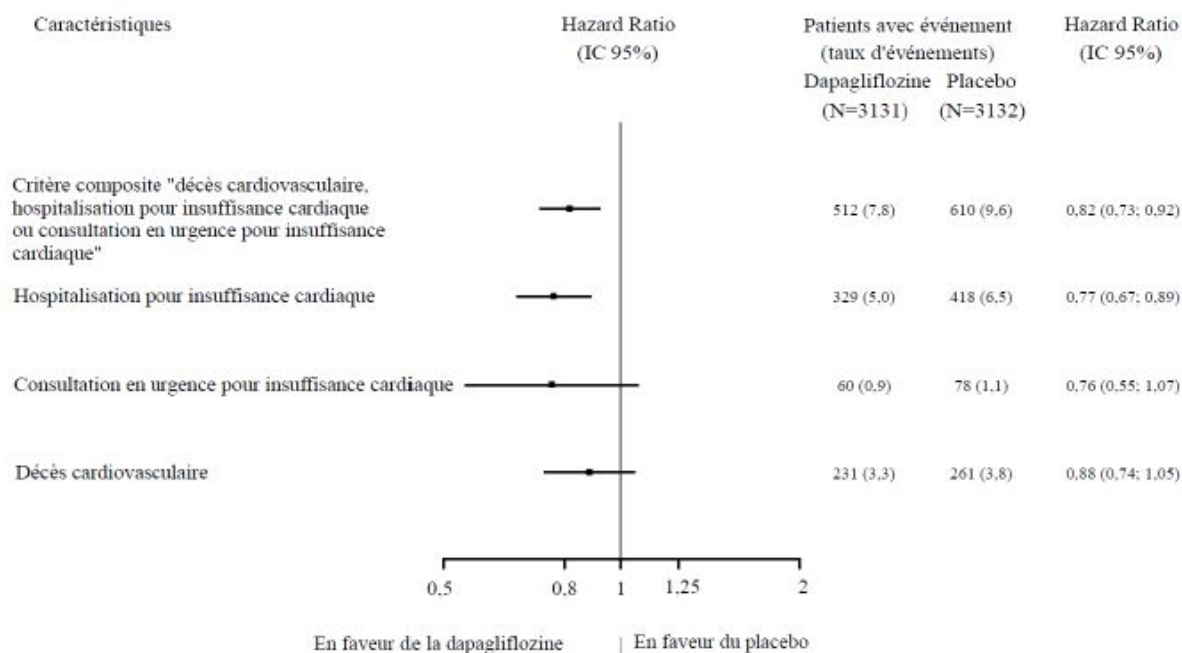
1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Une consultation en urgence pour insuffisance cardiaque a été définie comme une évaluation en urgence non prévue par un médecin, par exemple dans un service d'urgences, et nécessitant un traitement en raison de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque (autre qu'une simple augmentation des diurétiques oraux).

« Patients à risque » correspond au nombre de patients à risque au début de la période.

Les trois composantes du critère d'évaluation principal composite ont chacune contribué à l'effet du traitement (figure 6).

Figure 6 : Effets du traitement concernant le critère d'évaluation principal composite et ses composantes



Une consultation en urgence pour insuffisance cardiaque a été définie comme une évaluation en urgence non prévue par un médecin, par exemple dans un service d'urgences, et nécessitant un traitement pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (autre qu'une simple augmentation des diurétiques oraux).

Le nombre de premiers événements pour les composantes individuelles correspond au nombre effectif de premiers événements pour chaque composante et ne s'additionne pas au nombre d'événements du critère d'évaluation composite.

Les taux d'événements sont présentés comme le nombre de patients avec événements pour 100 patients-années de suivi.

Le décès cardiovasculaire, présenté ici comme une composante du critère d'évaluation principal, a également été testé dans le cadre du contrôle formel des erreurs de type 1 comme critère d'évaluation secondaire.

La dapagliflozine a été supérieure au placebo concernant la réduction du nombre total d'événements d'insuffisance cardiaque (à savoir les premières hospitalisations et les suivantes pour insuffisance cardiaque ou consultations en urgence pour insuffisance cardiaque) et des décès cardiovasculaires ; il y a eu 815 événements dans le groupe dapagliflozine versus 1 057 événements dans le groupe placebo (rapport des taux 0,77 [IC à 95 % 0,67 ; 0,89] ; $p = 0,0003$).

Le bénéfice du traitement par la dapagliflozine versus placebo concernant le critère d'évaluation principal a été observé dans l'ensemble des sous-groupes de patients avec une FEVG $\leq 49\%$, 50–59 % et $\geq 60\%$. Les effets ont également été comparables dans les autres sous-groupes clés, constitués par exemple en fonction de l'âge, du sexe, de la classe NYHA, du taux de NT-proBNP, du statut en matière d'insuffisance cardiaque subaiguë et du statut en matière de diabète de type 2.

Résultat rapporté par les patients – symptômes d'insuffisance cardiaque

Le traitement par la dapagliflozine a procuré un bénéfice statistiquement significatif par rapport au placebo concernant les symptômes d'insuffisance cardiaque, mesuré par la variation du score KCCQ-

PI_Text079708 1	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 35 of 43
--------------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

TSS à 8 mois par rapport au score initial (win ratio 1,11 [IC à 95 % 1,03 ; 1,21] ; p = 0,0086). La fréquence des symptômes et le fardeau des symptômes ont tous deux contribué aux résultats.

Dans les analyses de patients répondeurs, la proportion de patients ayant présenté une détérioration modérée (≥ 5 points) ou importante (≥ 14 points) du score KCCQ-TSS à 8 mois par rapport au score initial a été plus faible dans le groupe dapagliflozine ; 24,1 % des patients sous dapagliflozine versus 29,1 % sous placebo ont présenté une détérioration modérée (odds ratio 0,78 [IC à 95 % 0,64 ; 0,95]) et 13,5 % des patients sous dapagliflozine versus 18,4 % sous placebo ont présenté une détérioration importante (odds ratio 0,70 [IC à 95 % 0,55 ; 0,88]). La proportion de patients présentant une amélioration faible à modérée (≥ 13 points) ou une amélioration importante (≥ 17 points) n'a pas différé entre les groupes de traitement.

Insuffisance cardiaque dans les études DAPA-HF et DELIVER

Dans une analyse poolée des études DAPA-HF et DELIVER, le HR pour la dapagliflozine versus placebo concernant le critère d'évaluation composite « décès cardiovasculaire, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou consultation en urgence pour insuffisance cardiaque » était de 0,78 (IC à 95 % 0,72 ; 0,85), p < 0,0001. L'effet du traitement a été comparable sur l'ensemble de la fourchette de valeurs de la FEVG, sans atténuation liée à la FEVG.

Dans une analyse poolée préspecifiée des études DAPA-HF et DELIVER, la dapagliflozine a réduit le risque de décès cardiovasculaire par rapport au placebo (HR 0,85 [IC à 95 % 0,75 ; 0,96], p = 0,0115). Les deux études ont contribué à cet effet.

Maladie rénale chronique

L'étude DAPA-CKD, qui visait à évaluer l'effet de la dapagliflozine sur les résultats rénaux et la mortalité cardiovasculaire chez les patients atteints de maladie rénale chronique, était une étude internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo chez des patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) avec un DFGc compris entre 25 et 75 mL/min/1,73 m² et une albuminurie (RAC compris entre 200 et 5000 mg/g) afin de déterminer l'effet de la dapagliflozine par rapport au placebo, lorsque le médicament était ajouté aux traitements standards en cours, sur l'incidence du critère composite « diminution prolongée du DFGc ≥ 50 %, insuffisance rénale terminale (IRT) (définie comme un DFGc prolongé < 15 mL/min/1,73 m², une dialyse chronique ou une transplantation rénale), décès cardiovasculaire ou rénal ».

Sur 4 304 patients, 2 152 ont été randomisés pour recevoir la dapagliflozine 10 mg et 2 152 le placebo, et ont été suivis pendant une durée médiane de 28,5 mois. Le traitement était poursuivi si le DFGc diminuait à moins de 25 mL/min/1,73 m² pendant l'étude et pouvait être poursuivi si une dialyse était nécessaire.

L'âge moyen des patients dans l'étude était de 61,8 ans, 66,9 % étaient des hommes. À l'inclusion, le DFGc moyen était de 43,1 mL/min/1,73 m² et le RAC médian de 949,3 mg/g, 44,1 % des patients avaient un DFGc de 30 à < 45 mL/min/1,73 m² et 14,5 % un DFGc < 30 mL/min/1,73 m². 67,5 % des patients avaient un diabète de type 2. Les patients recevaient un traitement standard ; 97,0 % des patients étaient traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA).

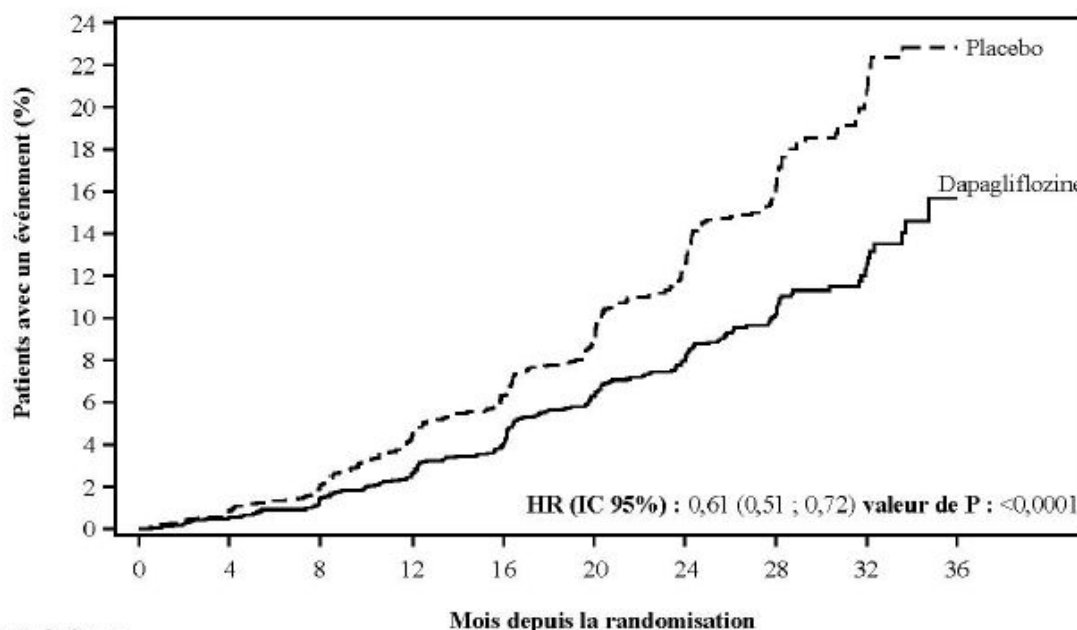
L'étude a été arrêtée prématurément sur la base d'une recommandation du comité de surveillance des données indépendant pour des raisons d'efficacité avant l'analyse prévue. La dapagliflozine a été supérieure au placebo concernant la prévention pour le critère composite principal « diminution prolongée du DFGc ≥ 50 %, insuffisance rénale terminale, décès cardiovasculaire ou rénal ». D'après l'analyse de Kaplan-Meier pour le délai de survenue du critère composite primaire, l'effet du

PI_Text079708 1	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 36 of 43
--------------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

traitement était évident à partir de 4 mois et s'est maintenu jusqu'à la fin de l'étude (Figure 7).

Figure 7 : Délai de survenue du premier événement du critère composite « diminution prolongée du DFGe \geq 50 %, insuffisance rénale terminale, décès cardiovasculaire ou rénal »



Patients à risque

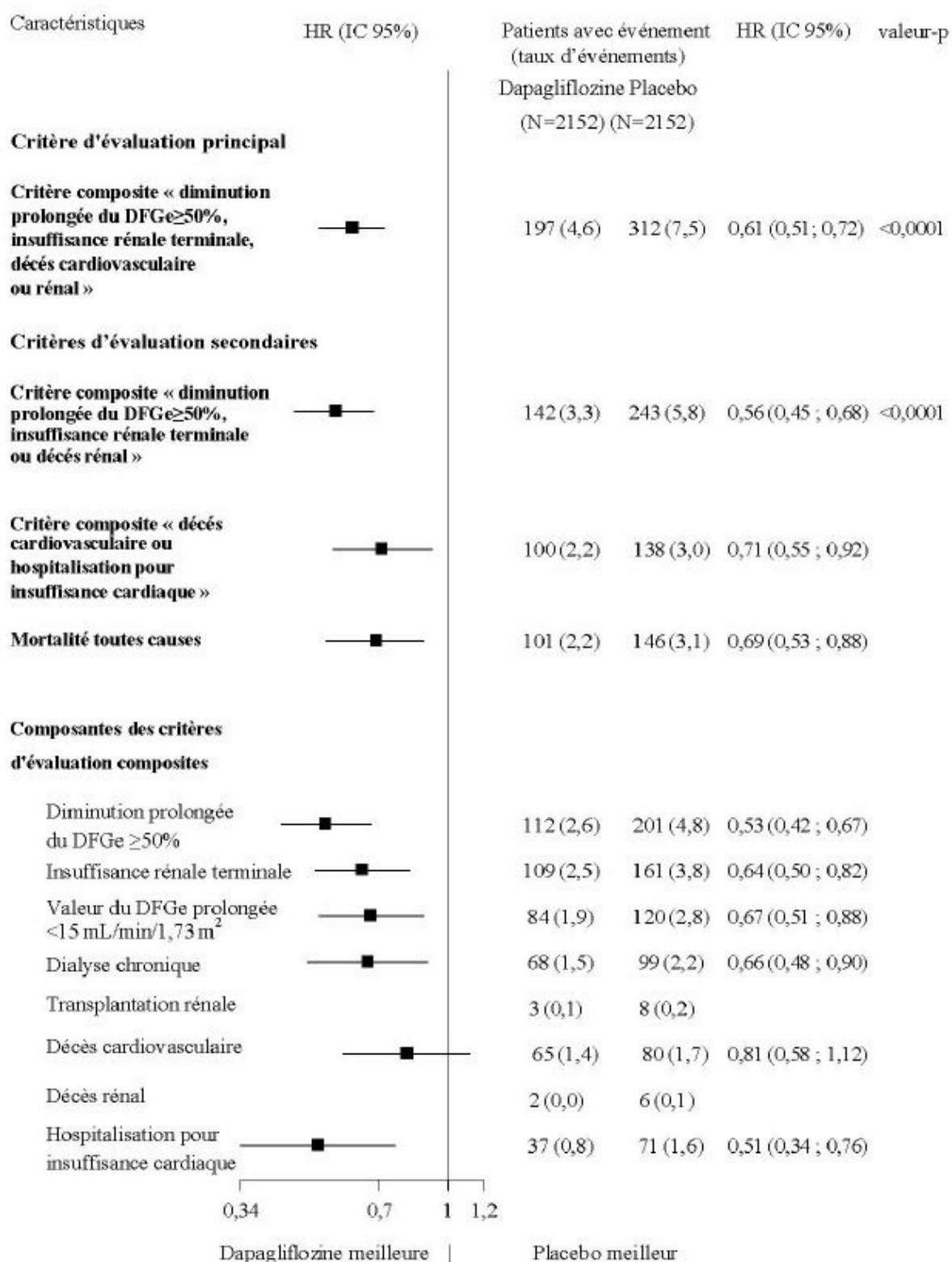
Dapagliflozine:	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	31
Placebo:	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	24

« Patients à risque » correspond au nombre de patients à risque au début de la période.

Les quatre composantes du critère d'évaluation principal composite ont chacune contribué à l'effet du traitement. La dapagliflozine a également réduit l'incidence du critère composite « diminution prolongée du DFGe \geq 50 %, insuffisance rénale terminale ou décès rénal » et du critère composite « décès cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque ». Le traitement par la dapagliflozine a amélioré la survie globale des patients atteints de maladie rénale chronique, avec une réduction significative de la mortalité toutes causes. (Figure 8).

Figure 8: Treatment effects for the primary and secondary composite endpoints, their individual components, and all-cause mortality

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium



Le nombre de premiers événements pour les composantes individuelles correspond au nombre effectif de premiers événements pour chaque composante et ne s'additionne pas au nombre d'événements du critère d'évaluation composite. Les taux d'événements sont présentés comme le nombre de patients avec événements pour 100 patients-années de suivi. Les estimations du hazard ratio ne sont pas présentées pour les sous-groupes avec moins de 15 événements au total, les deux bras sont regroupés.

Le bénéfice du traitement par la dapagliflozine a été cohérent chez les patients atteints de maladie

PI_Text079708 1	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 38 of 43
--------------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

rénale chronique avec un diabète de type 2 et sans diabète. La dapagliflozine a réduit le critère composite primaire de déclin durable $\geq 50\%$ du DFGe, d'atteinte de l'insuffisance rénale terminale, de décès cardiovasculaire ou rénal avec un HR de 0,64 [IC à 95 % 0,52 ; 0,79] chez les patients atteints de diabète de type 2 et de 0,50 [IC à 95 % 0,35 ; 0,72] chez les patients non diabétiques.

Le bénéfice du traitement par la dapagliflozine *versus* placebo concernant le critère d'évaluation principal a également été cohérent dans les autres sous-groupes clés, constitués en fonction du DFGe, de l'âge, du sexe et de la région.

Population pédiatrique

Diabète de type 2

Dans une étude clinique chez des enfants et adolescents âgés de 10 à 24 ans atteints de diabète de type 2, 39 patients ont été randomisés pour recevoir la dapagliflozine 10 mg et 33 pour recevoir le placebo, en complément de la metformine, de l'insuline ou d'une association de metformine et d'insuline. A la randomisation, 74 % des patients étaient âgés de moins de 18 ans. La variation moyenne ajustée de l'HbA1c pour la dapagliflozine par rapport au placebo de l'inclusion à la semaine 24 était de -0,75 % (IC à 95 % -1,65, 0,15). Dans le groupe d'âge < 18 ans, la variation moyenne ajustée de l'HbA1c pour la dapagliflozine par rapport au placebo était de -0,59% (IC à 95% -1,66, 0,48). Dans le groupe d'âge ≥ 18 ans, la variation moyenne par rapport à l'inclusion de l'HbA1c était de -1,52% dans le groupe traité par dapagliflozine (n=9) et de 0,17 % dans le groupe traité par placebo (n=6). L'efficacité et la sécurité d'emploi étaient similaires à celles observées dans la population adulte traitée par la dapagliflozine. La sécurité d'emploi et la tolérance ont été confirmées davantage dans une extension de l'étude jusqu'à 28 semaines.

Insuffisance cardiaque et maladie rénale chronique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la dapagliflozine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique et dans le traitement de la maladie rénale chronique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La dapagliflozine est rapidement et bien absorbée après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales de dapagliflozine (C_{max}) sont généralement atteintes dans les 2 heures suivant la prise à jeun. Les moyennes géométriques des valeurs C_{max} et ASC_{τ} à l'état d'équilibre avec une dose quotidienne de 10 mg de dapagliflozine ont été respectivement de 158 ng/mL et 628 ng/mL. La biodisponibilité orale absolue de la dapagliflozine après administration d'une dose de 10 mg atteint 78 %. L'administration avec un repas à forte teneur en graisses a réduit la valeur C_{max} de la dapagliflozine jusqu'à 50 % et prolonge la valeur T_{max} d'environ 1 heure, sans toutefois modifier l'ASC par rapport à une prise à jeun. Ces changements ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs. Dapagliflozine peut donc être administré indifféremment au cours ou en dehors des repas.

Distribution

La dapagliflozine est liée à environ 91 % aux protéines. La liaison protéique n'a pas été modifiée dans diverses conditions pathologiques (par exemple, insuffisance rénale ou hépatique). Le volume moyen de distribution de la dapagliflozine à l'état d'équilibre était de 118 litres.

PI_Text079708 1	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 39 of 43
--------------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Biotransformation

La dapagliflozine est largement métabolisée, principalement sous forme de 3-O-glucuronide de dapagliflozine, un métabolite inactif. Le 3-O-glucuronide de dapagliflozine ou les autres métabolites ne contribuent pas aux effets hypoglycémiant. La formation du 3-O-glucuronide de dapagliflozine est médiée par l'UGT1A9, une enzyme présente dans le foie et les reins. Le métabolisme médié par le CYP était considéré comme une voie de clairance mineure chez l'homme.

Elimination

La demi-vie plasmatique terminale moyenne ($t_{1/2}$) de la dapagliflozine est de 12,9 heures après la prise par voie orale d'une seule dose de dapagliflozine 10 mg chez les sujets sains. La clairance systémique totale moyenne de dapagliflozine administrée par voie intraveineuse est de 207 mL/min. La dapagliflozine et les métabolites associés sont principalement éliminés *via* l'excrétion urinaire, avec moins de 2 % de dapagliflozine sous sa forme inchangée. Après administration d'une dose de 50 mg de [¹⁴C]-dapagliflozine, 96 % ont été retrouvés, 75 % dans l'urine et 21 % dans les selles. Dans les selles, 15 % environ de la dose est éliminée sous forme de molécule initiale.

Linéarité

L'exposition à la dapagliflozine augmente proportionnellement à la dose allant de 0,1 à 500 mg. Des administrations quotidiennes répétées jusqu'à 24 semaines n'ont pas modifié sa pharmacocinétique dans le temps.

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

A l'état d'équilibre (dose quotidienne unique de 20 mg de la dapagliflozine pendant 7 jours), les patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (déterminée par la clairance plasmatique du iohexol) présentaient une exposition systémique moyenne à la dapagliflozine supérieure de 32 %, 60 % et 87 %, respectivement, à celle des diabétiques de type 2 ayant une fonction rénale normale. L'excrétion urinaire du glucose à 24 heures à l'état d'équilibre dépendait fortement de la fonction rénale. Les patients atteints d'un diabète de type 2 et présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ont ainsi respectivement éliminé 85, 52, 18 et 11 g de glucose/jour. L'impact de l'hémodialyse sur l'exposition à la dapagliflozine n'est pas connu. L'effet de la réduction de la fonction rénale sur l'exposition systémique a été évalué dans un modèle de pharmacocinétique de population. En accord avec les résultats précédents, l'ASC prédite par le modèle a été plus élevée chez les patients atteints de maladie rénale chronique que chez les patients ayant une fonction rénale normale et elle n'a pas été significativement différente chez les patients atteints de maladie rénale chronique avec un diabète de type 2 et sans diabète.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, (classe Child-Pugh A et B), les valeurs C_{max} et ASC moyennes de la dapagliflozine étaient respectivement supérieures de 12 % et 36 %, à celles des témoins appariés sains. Ces différences n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe Child-Pugh C), les valeurs C_{max} et ASC moyennes de la dapagliflozine étaient supérieures de 40 % et 67 %, respectivement, à celles des témoins sains.

PI_Text079708 1	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 40 of 43
--------------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucune augmentation cliniquement significative de l'exposition en fonction de l'âge seul n'a été mise en évidence chez les patients jusqu'à 70 ans. Toutefois, une exposition accrue due à la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge peut être attendue. Il n'existe pas de données suffisantes pour conclure sur l'exposition des patients de plus de 70 ans.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique et l'effet pharmacodynamique (glycosurie) chez les enfants âgés de 10-17 ans atteints de diabète de type 2 étaient similaires à ceux observés dans la population adulte atteinte de diabète de type 2.

Sexe

L'ASC_{0-12h} moyenne de la dapagliflozine chez les femmes est estimée supérieure de 22 % environ à celle des hommes.

Origine ethnique

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les patients d'origine caucasienne, d'origine afro-américaine ou d'origine asiatique en matière d'exposition systémique.

Poids corporel

L'exposition à la dapagliflozine était diminuée par la prise de poids. En conséquence, les patients de faible poids peuvent avoir une exposition plus ou moins augmentée et les patients avec un poids élevé peuvent avoir une exposition plus ou moins diminuée. Toutefois, les différences d'exposition n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. La dapagliflozine n'a pas induit de tumeurs que ce soit chez les souris ou les rats à chacune des doses évaluées lors des études de carcinogénicité d'une durée de deux ans.

Toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement

L'administration directe de dapagliflozine à de jeunes rats en période de sevrage et l'exposition indirecte en fin de gestation (périodes correspondant aux deuxième et troisième trimestres de grossesse en matière de maturation rénale humaine) et pendant l'allaitement sont chacune associées à une incidence et/ou une sévérité accrue des dilatations rénales pelviennes et tubulaires chez la descendance.

Dans une étude de toxicité juvénile, de jeunes rats ont fait l'objet d'une administration directe de dapagliflozine entre le jour postnatal 21 et le jour postnatal 90. Des dilatations rénales pelviennes et tubulaires ont été rapportées à tous les niveaux de dose. L'exposition des petits à la plus faible dose testée était ≥ 15 fois la dose maximale recommandée chez l'homme. Ces résultats étaient associés à une augmentation dose-dépendante du poids des reins et à une hypertrophie macroscopique des reins observée à toutes les doses. Les dilatations rénales pelviennes et tubulaires constatées chez les jeunes animaux n'ont pas été totalement réversibles au cours de la période de récupération d'environ 1 mois.

Lors d'une étude distincte du développement pré et postnatal, des rates ont été traitées à compter du jour 6 de gestation jusqu'au jour postnatal 21. Il en résulte que les petits ont été exposés indirectement *in utero* et tout au long de l'allaitement. (Une étude satellite a été menée pour évaluer l'exposition à la dapagliflozine dans le lait et chez les petits). Une incidence ou une sévérité accrue des dilatations

PI_Text079708 1	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 41 of 43
--------------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

rénales pelviennes chez les descendants adultes des mères traitées a été observée, mais uniquement à la plus forte dose testée (les expositions correspondantes des mères et des petits à la dapagliflozine étaient, respectivement, 1 415 fois et 137 fois supérieures aux valeurs obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme). La toxicité additionnelle pour les fonctions de développement était limitée à une perte de poids dose-dépendante chez les petits et n'a été observée qu'à des doses \geq 15 mg/kg/jour. Elle était associée à une exposition \geq 29 fois, par rapport aux valeurs obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme. La toxicité maternelle était uniquement évidente à la plus forte dose testée et se limitait à des pertes de poids et d'appétit temporaires. La dose sans effet nocif observé (NOEL) concernant la toxicité pour les fonctions de développement, autrement dit la plus faible dose testée, était associée à une exposition maternelle systémique environ 19 fois supérieure à la valeur obtenue à la dose maximale recommandée chez l'homme.

Lors d'études complémentaires portant sur le développement embryo-foetal chez les rats et les lapins, la dapagliflozine a été administrée selon des intervalles coïncidant avec les phases majeures de l'organogénèse de chacune des espèces. Aucune des doses testées n'a induit de toxicité maternelle ou sur le développement chez les lapins. La plus forte dose testée était associée à une exposition systémique environ 1 191 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'homme. Chez les rats, la dapagliflozine ne s'est révélée ni embryolétale ni tératogène à des expositions jusqu'à 1 441 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu:

La cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Hydroxypropylcellulose
Crospovidone (type A)
Cellulose microcristalline (type 102)
Fumarate de stéaryle de sodium

Pelliculage:

Alcool polyvinylique
Macrogol 3350
Dioxyde de titane (E171)
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

PI_Text079708 1	26.09.2024 - Updated: 26.09.2024	Page 42 of 43
--------------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette (OPA/alu/PVC//alu) : 14, 28, 30, 98 ou 100 comprimés pelliculés, dans une boîte.

Plaquette (OPA/alu/PVC//alu), conditionnement calendaire : 14, 28 ou 98 comprimés pelliculés, dans une boîte.

Plaquette unitaire perforée (OPA/alu/PVC//alu) : 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 98 x 1 ou 100 x 1 comprimé pelliculé, dans une boîte.

Plaquette unitaire perforée (OPA/alu/PVC//alu), conditionnement calendrier : 14 x 1, 28 x 1 ou 98 x 1 comprimé pelliculé, dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

HCS BV, H. Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dapagliflozine HCS 5 mg comprimés pelliculés BE662068

Dapagliflozine HCS 10 mg comprimés pelliculés BE662069

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 11/12/2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 01/2025