

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dapagliflozin EG 5 mg comprimés pelliculés  
Dapagliflozin EG 10 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Dapagliflozin EG 5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 5 mg de dapagliflozine (sous forme de dapagliflozine propanediol monohydraté)

### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé de 5 mg contient 90,73 mg de lactose.

### Dapagliflozin EG 10 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 10 mg de dapagliflozine (sous forme de dapagliflozine propanediol monohydraté)

### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé de 10 mg contient 181,46 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

### Dapagliflozin EG 5 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés de couleur jaune, ronds, biconvexes, présentant un diamètre d'environ 7 mm.

### Dapagliflozin EG 10 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés de couleur jaune, ovales, biconvexes, d'une longueur d'environ 11 mm et d'une largeur d'environ 7 mm.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Diabète sucré de type 2

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

- en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance.
- en plus d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2.

Voir les 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

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

#### Maladie rénale chronique

Dapagliflozin EG est indiqué chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique.

Ce produit ne doit pas être prescrit pour le traitement de la maladie rénale chronique chez les adultes qui n'ont pas de diabète de type 2.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

##### Diabète sucré de type 2

La dose recommandée est de 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 hypoglycémiantes, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.5 et 4.8).

##### Insuffisance cardiaque

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

##### Maladie rénale chronique

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

Ce produit ne doit pas être prescrite pour le traitement de la maladie rénale chronique chez les adultes qui n'ont pas de diabète de type 2.

##### Populations particulières

###### Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire selon l'état de la fonction rénale.

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

Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'efficacité hypoglycémiant de la dapagliflozine est réduite lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) est < 45 ml/min et est vraisemblablement absente chez les patients présentant une 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 atteints de diabète de type 2 si un contrôle glycémique complémentaire est nécessaire (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

###### Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est de 5 mg. Si elle est bien tolérée, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Patients âgés (≥ 65 ans)*

Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge.

#### *Population pédiatrique*

Aucune adaptation posologique 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 âgés de moins de 10 ans.

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

#### Mode d'administration

Dapagliflozin EG peut être pris par voie orale une fois par jour à tout moment de la journée, avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers afin d'assurer l'administration de la totalité de la dose.

### **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 sucré de type 1 (voir « Acidocétose diabétique » à la rubrique 4.4).

#### Insuffisance rénale

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

L'efficacité hypoglycémiante de la dapagliflozine dépend de la fonction rénale ; elle est réduite chez les patients ayant un DFG < 45 ml/min et est vraisemblablement absente chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.2, 5.1 et 5.2).

Dans une étude chez des patients atteints de diabète de type 2 et présentant une insuffisance rénale modérée (DFG < 60 ml/min), une proportion plus élevée de patients traités par dapagliflozine a présenté des effets indésirables tels qu'une élévation de la créatinine, du phosphore, de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et des épisodes d'hypotension, comparativement 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 présentant 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 pression artérielle observée dans les études cliniques (voir rubrique 5.1). Cette diminution pourrait être plus marquée chez les patients présentant des glycémies très élevées.

Une attention particulière devra être portée aux patients pour lesquels une baisse de la pression artérielle induite par la dapagliflozine peut représenter un risque, notamment ceux traités par antihypertenseurs ayant des antécédents d'hypotension, ou les patients âgés.

En cas d'événements intercurrents susceptibles d'entraîner une déplétion volémique (p. ex. une maladie gastro-intestinale), une surveillance attentive du statut volémique (p. ex. examen clinique, mesures de la pression artérielle, analyses biologiques incluant l'hématocrite et les électrolytes) est recommandée. Chez les patients qui développent une déplétion volémique, une interruption temporaire du traitement par dapagliflozine est recommandée jusqu'à correction de la déplétion (voir rubrique 4.8).

#### Acidocétose diabétique

De rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), y compris des cas engageant le pronostic vital et des cas d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), y compris la dapagliflozine. Dans un certain nombre de cas, la présentation clinique était atypique, avec une élévation uniquement modérée de la glycémie, inférieure à 14 mmol/l (250 mg/dl).

Le risque d'acidocétose diabétique doit être envisagé en présence de symptômes non spécifiques tels que : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif excessive, difficultés 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. La mesure des cétones sanguines est préférable à celle des cétones urinaires. Le traitement par dapagliflozine ne peut être repris que lorsque les taux de corps cétoniques sont redevenus normaux et après une stabilisation de l'état du patient.

Avant d'instaurer un traitement par dapagliflozine, il convient de prendre en compte les antécédents du patient susceptibles de le prédisposer à une acidocétose.

Les patients susceptibles de présenter un risque accru d'ACD comprennent les patients ayant une réserve fonctionnelle réduite de cellules bêta (p. ex. les patients atteints de diabète de type 2 avec un taux bas de peptide C, les patients atteints de diabète auto-immun latent de l'adulte [LADA] ou ayant des antécédents de pancréatite), les patients dont les états conduisent à une restriction de l'apport alimentaire ou à une déshydratation sévère, ceux dont les doses d'insuline sont réduites, ainsi que les patients ayant 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 inhibiteur du SGLT2 chez des patients ayant présenté une ACD sous traitement par inhibiteur du SGLT2 n'est pas recommandée, sauf si un autre facteur déclenchant a été clairement identifié et résolu.

Dans les études portant sur la dapagliflozine dans le diabète sucré de type 1, les cas d'ACD étaient fréquents.

La dapagliflozine ne doit pas être utilisée pour le traitement des patients atteints de diabète sucré de type 1.

#### Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)

Des cas de fasciite nécrosante du périnée (aussi appelée gangrène de Fournier) survenus après la mise sur le marché ont été rapportés chez des patientes et des patients traités par 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 Dapagliflozin EG 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.

#### Patients âgés ( $\geq 65$ 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 antihypertenseurs qui peuvent provoquer des modifications de la fonction rénale, tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (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'existe aucune expérience avec la dapagliflozine dans le traitement de la maladie rénale chronique chez les patients non diabétiques ne présentant pas d'albuminurie. Les patients présentant une albuminurie peuvent obtenir 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 faire l'objet d'examen afin de déceler toute maladie hématologique sous-jacente.

### Amputations des membres inférieurs

Une augmentation du nombre de cas d'amputation des membres inférieurs (principalement des orteils) a été observée dans des études cliniques de longue durée menées chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par des inhibiteurs du SGLT2. On ignore s'il s'agit d'un effet de classe. Il est important de sensibiliser les patients diabétiques à l'importance des soins préventifs de routine pour les pieds.

### Analyses urinaires en laboratoire

En raison de son mécanisme d'action, les tests urinaires des patients traités par dapagliflozine seront positifs pour le glucose.

### 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.

## **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, tels que les sulfamides hypoglycémisants, entraînent une hypoglycémie. Dès lors, 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.

Dès lors, la dapagliflozine ne devrait pas modifier la clairance métabolique des médicaments coadministrés et métabolisés par ces enzymes.

#### Effet d'autres médicaments sur la dapagliflozine

Les études d'interactions, 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.

Après la co-administration de la dapagliflozine et de la rifampicine (un inducteur de divers transporteurs actifs et enzymes de métabolisme des médicaments), une baisse de 22 % de l'exposition systémique à la dapagliflozine (ASC) a été observée, mais sans effet cliniquement significatif sur l'excrétion urinaire de glucose sur 24 heures. Aucune adaptation posologique n'est recommandée. Aucun effet cliniquement pertinent avec d'autres inducteurs (p. ex. la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital) n'est attendu.

Après la co-administration de la dapagliflozine et de l'acide méfénamique (un inhibiteur de l'UGT1A9), une augmentation de 55 % de l'exposition systémique à la dapagliflozine a été observée, mais sans effet cliniquement significatif sur l'excrétion urinaire de glucose sur 24 heures. Aucune adaptation posologique n'est recommandée.

#### Effet de la dapagliflozine sur d'autres médicaments

La dapagliflozine peut augmenter l'excrétion rénale du lithium, entraînant une diminution des concentrations sanguines de lithium. La concentration sérique de lithium doit être surveillée plus fréquemment après l'instauration de la dapagliflozine et en cas de modification de la posologie. 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), ni les effets anticoagulants de la warfarine mesurés par l'INR. L'association d'une dose unique 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 dosage du 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

L'utilisation du dosage du 1,5-AG pour la surveillance du contrôle glycémique est déconseillée, car cette méthode n'est pas fiable chez les patients traités par inhibiteurs du SGLT2. Il est recommandé de recourir à d'autres méthodes de surveillance du contrôle glycémique.

#### Population pédiatrique

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

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de données sur 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 dapagliflozine doit être interrompu dès la découverte de la grossesse.

### Allaitement

On ne sait pas si la dapagliflozine et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. 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 pharmacologiques chez les petits allaités (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. La dapagliflozine ne doit pas être utilisée pendant 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

Dapagliflozin EG n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque la dapagliflozine est administrée en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou avec l'insuline.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

#### Diabète sucré 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 la sécurité et de la tolérance a été réalisée dans le cadre d'une analyse groupée préséparée de 13 études contrôlées versus placebo de courte durée (jusqu'à 24 semaines) incluant 2 360 sujets traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 sujets sous placebo.

Dans l'étude des effets cardiovasculaires menée avec la dapagliflozine chez des patients atteints de diabète de type 2 (étude DECLARE, voir rubrique 5.1), 8 574 patients ont reçu la dapagliflozine 10 mg et 8 569 ont reçu le placebo, pendant une durée médiane d'exposition de 48 mois. Au total, l'exposition à la dapagliflozine correspond à 30 623 années-patients.

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

#### Insuffisance cardiaque

Dans l'étude des effets cardiovasculaires menée 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 dapagliflozine à la dose de 10 mg et 2 368 patients ont reçu un placebo pendant une durée médiane d'exposition de 18 mois. La population de patients incluait des patients atteints de diabète de type 2 et des patients non diabétiques, avec un DFG<sub>e</sub> ≥ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Dans l'étude des effets cardiovasculaires menée 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 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 atteints de diabète de type 2 et des patients non diabétiques, avec un DFG<sub>e</sub> ≥ 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

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 menée 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 médiane d'exposition de 27 mois. La population de patients incluait des patients atteints de diabète de type 2 et des patients non diabétiques, avec un DFG<sub>e</sub> compris entre 25 et 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et une albuminurie (rapport albumine/créatine urinaire [RAC] compris entre 200 et 5 000 mg/g). Le traitement était poursuivi si le DFG<sub>e</sub> diminuait à moins de 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

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.

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les études cliniques contrôlées versus placebo et lors de la surveillance après mise sur le marché. 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 fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 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<sup>a</sup> et de l'expérience après mise sur le marché**

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent*	Peu fréquent**	Rare	Très rare
Infections et infestations		Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées <sup>*.b,c</sup> , infection des voies urinaires <sup>*.b,d</sup>	Infection fongique**		Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) <sup>b,i</sup>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (dans le cadre d'une		Déplétion volémique <sup>b,c</sup> ,	Acidocétose diabétique	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent*	Peu fréquent**	Rare	Très rare
	utilisation avec un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline) <sup>b</sup>		soif**	(dans le cadre d'une utilisation dans le diabète de type 2) <sup>b,i,k</sup>	
Affections du système nerveux		Sensation vertigineuse			
Affections gastro-intestinales			Constipation** , bouche sèche***		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash <sup>j</sup>			Angio-œdème
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Dorsalgie*			
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie, polyurie*,f	Nycturie**		Néphrite tubulo-interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein			Prurit vulvovaginal** , prurit génital**		
Investigations		Augmentation de l'hématocrite <sup>g</sup> , diminution de la clairance rénale de la créatinine pendant le traitement initial <sup>b</sup> , dyslipidémie <sup>h</sup>	Elévation de la créatininémie pendant le traitement initial** <sup>b</sup> , élévation de l'urémie**, perte de poids**		

<sup>a</sup> Le tableau présente les données à court terme (jusqu'à 24 semaines), indépendamment du recours à un traitement glycémique de secours.

<sup>b</sup> Voir le paragraphe correspondant ci-dessous pour plus d'informations.

<sup>c</sup> La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple, les termes préférentiels prédéfinis suivants :

infection mycosique vulvovaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvovaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire.

<sup>d</sup> L'infection des voies urinaires inclut les termes préférentiels suivants, mentionnés par ordre de fréquence rapportée : infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par Escherichia, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite.

- <sup>e</sup> La déplétion volémique inclut, par exemple, les termes préférentiels prédéfinis suivants : déshydratation, hypovolémie, hypotension.
- <sup>f</sup> La polyurie inclut les termes préférentiels suivants : pollakiurie, polyurie, augmentation du volume urinaire.
- <sup>g</sup> Les variations moyennes par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite étaient de 2,30 % dans le groupe dapagliflozine 10 mg, contre -0,33 % dans le groupe placebo.  
Des valeurs d'hématocrite > 55 % ont été rapportées chez 1,3 % des sujets traités par dapagliflozine 10 mg, contre 0,4 % dans le groupe placebo.
- <sup>h</sup> Les variations moyennes, en pourcentage par rapport à la valeur initiale, observées avec la dapagliflozine 10 mg versus placebo étaient respectivement les suivantes : cholestérol total : 2,5 % versus 0,0 % ; cholestérol HDL : 6,0 % versus 2,7 % ; cholestérol LDL : 2,9 % versus -1,0 % ; triglycérides : -2,7 % versus -0,7 %.
- <sup>i</sup> Voir rubrique 4.4.
- <sup>j</sup> Effet indésirable identifié au cours de la surveillance après mise sur le marché. Le rash inclut les termes préférentiels suivants, mentionnés par ordre de fréquence dans les études cliniques : rash, rash généralisé, rash prurigineux, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash pustuleux, rash vésiculeux et rash érythémateux. Dans les études cliniques contrôlées versus comparateur actif et placebo (dapagliflozine, N = 5 936 ; tous groupes témoins, N = 3 403), la fréquence du rash était similaire dans le groupe dapagliflozine (1,4 %) et dans l'ensemble des groupes témoins (1,4 %).
- <sup>k</sup> 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  $\geq 2$  % des sujets, avec une fréquence  $\geq 1$  % plus élevée et chez au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo.
- \*\* Rapportés par l'investigateur comme possiblement liés, probablement liés ou liés au traitement de l'étude, rapportés chez  $\geq 0,2$  % des sujets, avec une fréquence  $\geq 0,1$  % plus élevée, et chez au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo.

#### Description des effets indésirables sélectionnés

##### *Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées*

Dans l'analyse groupée des données de sécurité issues de 13 études, des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés chez 5,5 % des sujets traités par dapagliflozine 10 mg, contre 0,6 % dans le groupe placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées, les sujets ont répondu à un traitement standard initial et les infections ont rarement conduit à l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4 % et 1,2 % dans les groupes dapagliflozine et placebo, respectivement) et les sujets ayant des antécédents d'infection étaient plus susceptibles de présenter une infection récidivante.

Dans l'étude DECLARE, le nombre de patients ayant présenté des événements indésirables graves d'infections génitales était faible et comparable entre les groupes : 2 patients dans chacun des groupes dapagliflozine et placebo.

Dans l'étude DAPA-HF, aucun patient n'a présenté d'événement indésirable grave d'infection génitale dans le groupe dapagliflozine, contre un dans le groupe placebo. Dans le groupe dapagliflozine, 7 patients (0,3 %) ont présenté des événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement en raison d'une infection génitale, contre aucun dans le groupe placebo. Dans l'étude DELIVER, un patient (< 0,1 %) dans chaque groupe de traitement a présenté un événement indésirable grave d'infection génitale. Trois patients (0,1 %) du groupe dapagliflozine ont présenté des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement en raison d'une infection génitale, contre aucun dans le groupe placebo.

Dans l'étude DAPA-CKD, 3 patients (0,1 %) ont présenté des événements indésirables graves d'infection génitale dans le groupe dapagliflozine, contre aucun dans le groupe placebo. Trois patients (0,1 %) du groupe dapagliflozine ont présenté des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement en raison d'une infection génitale, contre aucun dans le groupe placebo. Aucun événement indésirable grave

d'infection génitale ni événement ayant conduit à un arrêt du traitement en raison d'une infection génitale n'a été rapporté chez les patients non diabétiques.

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

#### Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)

Des cas de gangrène de Fournier ont été rapportés après la mise sur le marché chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT2, y compris la dapagliflozine (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude DECLARE menée chez 17 160 patients atteints de diabète de type 2 avec une durée médiane d'exposition de 48 mois, un total de 6 cas de gangrène de Fournier a été rapporté : un dans le groupe traité par dapagliflozine et 5 dans le groupe placebo.

#### Hypoglycémie

La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du traitement de fond utilisé dans les études cliniques sur le diabète sucré.

Dans les études évaluant la dapagliflozine en monothérapie, en complément de la metformine ou de 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 l'ensemble des études, les épisodes majeurs d'hypoglycémie étaient peu fréquents et comparables entre les groupes traités par dapagliflozine et placebo. Des taux plus élevés d'hypoglycémie ont été observés dans les études évaluant la dapagliflozine en complément d'un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline (voir rubrique 4.5).

Dans une étude évaluant la dapagliflozine en complément du glimépiride, aux semaines 24 et 48, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe dapagliflozine 10 mg + glimépiride (6,0 % et 7,9 % respectivement) que dans le groupe placebo + glimépiride (2,1 % et 2,1 % respectivement).

Dans une étude évaluant la dapagliflozine en complément de l'insuline, des épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 0,5 % et 1,0 % des sujets traités par dapagliflozine 10 mg + insuline, aux semaines 24 et 104 respectivement, contre 0,5 % aux semaines 24 et 104 dans le groupe placebo + insuline. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3 % et 53,1 % des sujets traités par dapagliflozine 10 mg + insuline, contre 34,0 % et 41,6 % dans le groupe placebo + insuline.

Dans une étude évaluant la dapagliflozine complément de la metformine et d'un sulfamide hypoglycémiant (jusqu'à 24 semaines), aucun épisode majeur d'hypoglycémie n'a été rapporté. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8 % des sujets qui ont reçu 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, aucun risque accru d'hypoglycémie majeure n'a été observé avec le traitement par dapagliflozine comparativement au placebo. Des événements majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 58 patients (0,7 %) traités par dapagliflozine, contre 83 patients (1,0 %) dans le groupe placebo.

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

majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 6 patients (0,2 %) dans le groupe dapagliflozine et chez 7 patients (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 patients (0,7 %) dans le groupe dapagliflozine et chez 28 patients (1,3 %) dans le groupe placebo. Ils ont été observés uniquement chez les patients atteints de diabète de type 2.

#### Déplétion volémique

Dans l'analyse groupée des données de sécurité issues de 13 études, 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 sujets ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2 % des sujets, réparties de manière équilibrée entre les groupes dapagliflozine 10 mg et 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 patients (0,9 %) dans le groupe dapagliflozine et chez 70 patients (0,8 %) dans le groupe placebo. 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 de l'angiotensine (IECA)/d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II). Chez les patients présentant un DFG<sub>e</sub> < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> à l'inclusion, 19 événements indésirables graves évocateurs d'une déplétion volémique ont été rapportés dans le groupe dapagliflozine, contre 13 dans le groupe placebo.

Dans l'étude DAPA-HF, le nombre de patients présentant des événements indésirables évocateurs d'une déplétion volémique était de 170 patients (7,2 %) dans le groupe dapagliflozine et de 153 patients (6,5 %) dans le groupe placebo. Moins de patients ont présenté des événements indésirables graves évocateurs d'une déplétion volémique dans le groupe dapagliflozine comparativement au groupe placebo : 23 patients (1,0 %) et 38 patients (1,6 %) respectivement. Des résultats similaires ont été observés indépendamment de la présence ou non d'un diabète à l'inclusion et des valeurs initiales du DFG<sub>e</sub>. Dans l'étude DELIVER, le nombre de patients présentant des événements graves évocateurs d'une déplétion volémique était de 35 patients (1,1 %) dans le groupe dapagliflozine et de 31 patients (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 patients (5,6 %) dans le groupe dapagliflozine et de 84 patients (3,9 %) dans le groupe placebo. Seize patients (0,7 %) ont présenté des événements graves évocateurs d'une déplétion volémique dans le groupe dapagliflozine, contre 15 patients (0,7 %) dans le groupe placebo.

#### Acidocétose diabétique dans le diabète sucré de type 2

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

Dans l'étude DAPA-HF, des cas d'ACD ont été rapportés chez 3 patients atteints de diabète de type 2 dans le groupe dapagliflozine, contre aucun dans le groupe placebo. Dans l'étude DELIVER, des cas d'ACD ont été rapportés chez 2 patients atteints de diabète de type 2 dans le groupe dapagliflozine, contre aucun dans le groupe placebo.

Dans l'étude DAPA-CKD, aucun cas d'ACD n'a été rapporté dans le groupe dapagliflozine, contre 2 cas dans le groupe placebo, chez des patients atteints de diabète de type 2.

#### Infections des voies urinaires

Dans l'analyse groupée des données de sécurité issues de 13 études, 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 sujets ont répondu à un traitement standard initial et les infections ont rarement conduit à l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les sujets ayant des antécédents d'infection étaient plus susceptibles de présenter une infection récidivante.

Dans l'étude DECLARE, les événements graves d'infection des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment dans le groupe dapagliflozine 10 mg que dans le groupe placebo, avec respectivement 79 événements (0,9 %) contre 109 (1,3 %).

Dans l'étude DAPA-HF, des événements indésirables graves d'infection des voies urinaires ont été rapportés chez 14 patients (0,6 %) dans le groupe dapagliflozine et chez 17 patients (0,7 %) dans le groupe placebo. Cinq patients (0,2 %) dans chacun des deux groupes ont présenté des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement en raison d'une infection des voies urinaires. Dans l'étude DELIVER, des événements indésirables graves d'infection des voies urinaires ont été rapportés chez 41 patients (1,3 %) dans le groupe dapagliflozine et chez 37 patients (1,2 %) dans le groupe placebo. Des événements indésirables ayant conduit à un arrêt du traitement en raison d'une infection des voies urinaires ont été rapportés chez 13 patients (0,4 %) dans le groupe dapagliflozine, contre 9 patients (0,3 %) dans le groupe placebo.

Dans l'étude DAPA-CKD, des événements indésirables graves d'infection des voies urinaires ont été rapportés chez 29 patients (1,3 %) dans le groupe dapagliflozine et chez 18 patients (0,8 %) dans le groupe placebo. Des événements indésirables ayant conduit à un arrêt du traitement en raison d'une infection des voies urinaires ont été rapportés chez 8 patients (0,4 %) dans le groupe dapagliflozine, contre 3 patients (0,1 %) dans le groupe placebo. Chez les patients sans diabète, les événements indésirables graves d'infection des voies urinaires et les événements ayant conduit à un arrêt du traitement en raison d'une infection des voies urinaires étaient d'une fréquence similaire entre les groupes : 6 patients (0,9 %) versus 4 (0,6 %) pour les événements graves, et 1 (0,1 %) versus 0 pour les événements ayant entraîné un arrêt du traitement, dans les groupes dapagliflozine et placebo respectivement.

#### Élévation de la créatinine

Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (p. 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 groupée des données de sécurité issues de 13 études, ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 3,2 % des patients ayant reçu la dapagliflozine 10 mg, contre 1,8 % dans le groupe placebo. Chez les patients ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère (valeur initiale du DFG  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3 % des patients ayant reçu la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8 % des patients ayant reçu le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients présentant une valeur initiale du DFG de  $\geq 30$  à  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (18,5 % dans le groupe dapagliflozine 10 mg contre 9,3 % dans le groupe placebo).

Une évaluation complémentaire des patients ayant présenté des événements indésirables rénaux a montré que la majorité présentaient une variation de la créatininémie  $\leq 44$  micromoles/l ( $\leq 0,5$  mg/dl) par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine étaient généralement transitoires au cours du traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement.

Dans l'étude DECLARE, qui incluait des patients âgés et des patients atteints d'insuffisance rénale (DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), le DFGe a diminué au fil du temps dans les deux groupes de traitement. A 1 an, le DFGe moyen était légèrement inférieur dans le groupe dapagliflozine par rapport au placebo, et à 4 ans, il était légèrement supérieur dans le groupe dapagliflozine par rapport au groupe placebo.

Dans les études DAPA-HF et DELIVER, une diminution du DFGe a été observée au fil du temps à la fois dans le groupe dapagliflozine et le groupe placebo. Dans l'étude DAPA-HF, la diminution initiale du DFGe moyen était de -4,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dans le groupe dapagliflozine et de -1,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dans le groupe placebo. A 20 mois, la variation par rapport à la valeur initiale du DFGe était similaire entre les groupes de traitement : -5,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pour la dapagliflozine et -4,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pour le placebo. Dans l'étude DELIVER, la diminution du DFGe moyen à un mois était de -3,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dans le groupe dapagliflozine et de -0,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dans le groupe placebo. A 24 mois, la variation par rapport à la valeur initiale du DFGe était similaire entre les groupes de traitement : -4,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dans le groupe dapagliflozine et -3,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dans le groupe placebo.

Dans l'étude DAPA-CKD, le DFGe a diminué au fil du temps dans le groupe dapagliflozine et le groupe placebo. La diminution initiale (J14) du DFGe moyen était de -4,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dans le groupe dapagliflozine et de -0,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dans le groupe placebo. A 28 mois, la variation par rapport à la valeur initiale du DFGe était de -7,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dans le groupe dapagliflozine et de -8,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 :

**Belgique** : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - [www.afmmps.be](http://www.afmmps.be) - Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - E-mail : [adr@fagg-afmmps.be](mailto:adr@fagg-afmmps.be).

**Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## **4.9 Surdosage**

La dapagliflozine n'a pas montré de toxicité chez les sujets sains pour des doses orales uniques allant 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 à celle observée sous placebo. Dans les études cliniques où des doses quotidiennes allant jusqu'à 100 mg (soit 10 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain) ont été administrées pendant 2 semaines chez des sujets sains et des sujets atteints de diabète de type 2, l'incidence de l'hypoglycémie était légèrement supérieure à celle observée avec le placebo et n'était pas dose-dépendante. Les taux d'effets indésirables, notamment la déshydratation ou l'hypotension, étaient similaires à ceux observés sous placebo, et aucune modification dose-dépendante cliniquement significative n'a été observée dans les paramètres biologiques, notamment les électrolytes sériques et les biomarqueurs de la fonction rénale.

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 au niveau du tubule rénal proximal, entraînant une réduction concomitante de la réabsorption du sodium, ce qui conduit à une excrétion urinaire de glucose et à une diurèse osmotique. La dapagliflozine augmente ainsi l'apport de sodium au niveau du tubule distal, ce qui renforce le rétrocontrôle tubuloglomérulaire et diminue la pression intraglomérulaire.

Associée à la diurèse osmotique, cette action entraîne une réduction de la surcharge volémique, une diminution de la pression artérielle ainsi qu'une baisse de la précharge et de la postcharge, ce qui peut entraîner des effets bénéfiques sur le remodelage cardiaque et la fonction diastolique, et peut préserver la fonction rénale. Les bénéfices cardiaques et rénaux de la dapagliflozine ne dépendent pas uniquement de son effet hypoglycémiant et ne se limitent pas 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 post-prandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose et en favorisant ainsi son excrétion urinaire. Cette excrétion du glucose (effet glycosurique) est observée dès la première dose, se poursuit sur l'ensemble de l'intervalle d'administration de 24 heures et se maintient pendant toute la durée du traitement. La quantité de glucose éliminée par le rein via ce mécanisme dépend de la concentration sanguine de glucose et du DFG. De ce fait, chez les sujets ayant une glycémie normale, la dapagliflozine présente une faible propension à induire une hypoglycémie. La dapagliflozine n'affecte pas la production endogène normale de glucose en réponse à l'hypoglycémie. La dapagliflozine agit indépendamment de la sécrétion d'insuline 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 menées avec la dapagliflozine.

Le SGLT2 est exprimé sélectivement dans le rein. La dapagliflozine n'inhibe pas les autres transporteurs de glucose impliqués dans le transport du glucose vers les tissus périphériques et présente une sélectivité

> 1 400 fois supérieure pour le SGLT2 par rapport au SGLT1, le principal transporteur intestinal responsable de l'absorption du glucose.

### Effets pharmacodynamiques

Une augmentation de l'excrétion urinaire de glucose a été observée chez des sujets sains ainsi que chez des sujets atteints de diabète de type 2 après administration de dapagliflozine. Chez les sujets atteints de diabète de type 2 ayant reçu 10 mg de dapagliflozine par jour pendant 12 semaines, environ 70 g de glucose étaient excrétés quotidiennement dans les urines, ce qui correspond à une perte calorique d'environ 280 kcal/jour. Une excrétion urinaire de glucose persistante a été observée chez des sujets atteints de diabète de type 2 traités par 10 mg de dapagliflozine par jour pendant une durée allant jusqu'à 2 ans.

Cette excrétion urinaire de glucose associée à la dapagliflozine entraîne également une diurèse osmotique et une augmentation du volume urinaire chez les sujets atteints de diabète de type 2. Chez ces sujets traités par 10 mg de dapagliflozine, l'augmentation du volume urinaire a été maintenue à 12 semaines et s'élevait à environ 375 ml/jour. Cette augmentation du volume urinaire était associée à une élévation faible et transitoire de l'excrétion urinaire de sodium, sans modification des concentrations sériques de sodium.

L'excrétion urinaire de l'acide urique était également augmentée de manière transitoire (pendant 3 à 7 jours) et s'accompagnait d'une diminution persistante de la concentration sérique d'acide urique. A 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 sucré de type 2

L'amélioration du contrôle glycémique ainsi que la réduction 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 sujets adultes atteints de diabète de type 2 afin d'évaluer l'efficacité glycémique et la sécurité de la dapagliflozine ; 4 737 d'entre eux étaient traités par dapagliflozine. Douze études comportaient une période de traitement d'une durée de 24 semaines, dont 8 avec des extensions à long terme allant de 24 à 80 semaines (pour une durée totale d'étude allant jusqu'à 104 semaines). Une étude comportait une période de traitement de 28 semaines et une autre une durée de 52 semaines avec des extensions à long terme de 52 et 104 semaines (durée totale de l'étude : 208 semaines). La durée moyenne du diabète variait de 1,4 à 16,9 ans. Cinquante pour cent (50 %) des patients présentaient une insuffisance rénale légère et 11 % une insuffisance rénale modérée. Cinquante-et-un pour cent (51 %) des sujets étaient des hommes, 84 % étaient blancs, 8 % étaient asiatiques, 4 % étaient noirs et 4 % étaient issus d'autres groupes ethniques. Quatre-vingt-un pour cent (81 %) des sujets présentaient un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 27$ . Par ailleurs, deux études contrôlées versus placebo d'une durée de 12 semaines ont été menées chez des patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé et d'hypertension artérielle.

Une étude des effets cardiovasculaires (DECLARE) a été menée 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 traitement sur les événements cardiovasculaires et rénaux.

#### Contrôle glycémique

### Monothérapie

Une étude en double aveugle contrôlée versus placebo d'une durée de 24 semaines (avec une période d'extension complémentaire) a été menée afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la monothérapie par dapagliflozine chez des sujets atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé. 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<sup>a</sup>) d'une étude contrôlée versus placebo avec la dapagliflozine en monothérapie**

	Monothérapie	
	Dapagliflozine 10 mg	Placebo
N <sup>b</sup>	70	75
<b>HbA1c (%)</b>		
Valeur initiale (moyenne)	8,01	7,79
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>c</sup>	-0,89	-0,23
Différence par rapport au placebo <sup>c</sup> (IC à 95 %)	-0,66* (-0,96 ; -0,36)	
<b>Sujets (%) atteignant :</b>		
<b>HbA1c &lt; 7 %</b>		
Données ajustées par rapport à la valeur initiale	50,8 §	31,6
<b>Poids corporel (kg)</b>		
Valeur initiale (moyenne)	94,13	88,77
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>c</sup>	-3,16	-2,19
Différence par rapport au placebo <sup>c</sup> (IC à 95 %)	-0,97 (-2,20 ; 0,25)	

<sup>a</sup> LOCF : dernière observation (avant la mise sous traitement de secours pour les sujets ayant reçu un traitement de secours) reportée.

<sup>b</sup> Tous les sujets randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude en double aveugle pendant la période en double aveugle à court terme

<sup>c</sup> Moyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale

\* Valeur  $p < 0,0001$  versus placebo

§ Non évalué pour la signification statistique en raison de la procédure de test séquentiel appliquée aux critères de jugement secondaires

### Traitement combiné d'appoint

Dans une étude de non-infériorité en double aveugle, contrôlée versus comparateur actif, d'une durée de 52 semaines (avec des périodes d'extension à 52 et 104 semaines), la dapagliflozine a été évaluée en complément de la metformine, comparée à un sulfamide hypoglycémiant (glipizide) en complément de la metformine, chez des sujets présentant un contrôle glycémique insuffisant ( $HbA1c > 6,5\%$  et  $\leq 10\%$ ). Les résultats ont montré une réduction moyenne similaire de l'HbA1c entre la valeur initiale et la semaine 52, en comparaison avec le glipizide, démontrant ainsi la non-infériorité (voir Tableau 3). A la semaine 104, la variation moyenne ajustée de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale était de -0,32 % pour la dapagliflozine et de -0,14 % pour le glipizide. A la semaine 208, la variation moyenne ajustée de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale était de -0,10 % pour la dapagliflozine et de 0,20 % pour le glipizide. Aux semaines 52, 104 et 208, une proportion significativement plus faible de sujets du groupe dapagliflozine (respectivement 3,5 %, 4,3 % et 5,0 %) a présenté au moins un épisode d'hypoglycémie, comparée à celle du groupe glipizide (respectivement 40,8 %, 47,0 % et 50,0 %). Les proportions de

sujets encore inclus dans l'étude aux semaines 104 et 208 étaient de 56,2% et 39,7% dans le groupe dapagliflozine, et de 50,0% et 34,6% dans le groupe glipizide.

**Tableau 3. Résultats à la semaine 52 ((LOCF<sup>a</sup>) dans une étude contrôlée versus comparateur actif comparant la dapagliflozine au glipizide en complément de la metformine**

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

<sup>a</sup> LOCF : Last Observation Carried Forward (dernière observation reportée).

<sup>b</sup> Sujets randomisés et traités disposant de valeurs initiales et d'au moins 1 mesure d'efficacité en cours d'étude

<sup>c</sup> Moyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale

<sup>d</sup> Non-infériorité versus l'association glipizide + metformine

\* Valeur  $p < 0,0001$

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

Les réductions de l'HbA1c observées à la semaine 24 ont été maintenues dans les études d'association avec le glimépiride et l'insuline, les données s'étendant jusqu'à 48 semaines pour le glimépiride et jusqu'à 104 semaines pour l'insuline. A la semaine 48, en association avec la sitagliptine (avec ou sans metformine), la variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale de l'HbA1c était de -0,30% dans le groupe dapagliflozine 10 mg et de 0,38% dans le groupe placebo. Dans l'étude en association avec la metformine, les réductions d'HbA1c ont été maintenues jusqu'à la semaine 102 (variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale : -0,78 % pour la dapagliflozine 10 mg et 0,02 % pour le placebo). A la semaine 104, en association avec l'insuline (associée ou non à d'autres hypoglycémiant oraux), les réductions d'HbA1c étaient de -0,71% et -0,06% (variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale) pour la dapagliflozine 10 mg et le placebo, respectivement. Aux semaines 48 et 104, la dose d'insuline est restée stable par rapport à la valeur initiale chez les sujets traités par dapagliflozine 10 mg à une dose moyenne de 76 UI/jour. Dans le groupe placebo, une augmentation moyenne de la dose d'insuline de 10,5 UI/jour et 18,3 UI/jour par rapport à la valeur initiale a été observée aux semaines 48 et 104, respectivement (dose moyenne de 84 et 92 UI/jour). La proportion de sujets encore inclus dans l'étude à la semaine 104 était de 72,4 % dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et de 54,8 % dans le groupe placebo.

**Tableau 4. Résultats d'études contrôlées versus placebo à 24 semaines (méthode LOCF<sup>a</sup>) de la dapagliflozine en complément de la metformine ou de la sitagliptine (avec ou sans metformine)**

	Traitement combiné			
	Metformine <sup>1</sup>		Inhibiteur du DPP-4 (sitagliptine <sup>2</sup> ) ± metformine <sup>1</sup>	
	Dapagliflozine 10 mg	Placebo	Dapagliflozine 10 mg	Placebo
<b>N<sup>b</sup></b>	135	137	223	224
<b>HbA1c (%)</b>				
Valeur initiale (moyenne)	7,92	8,11	7,90	7,97
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>c</sup>	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Différence par rapport au placebo <sup>c</sup> (IC à 95 %)	-0,54* (-0,74 ; -0,34)		-0,48* (-0,62 ; -0,34)	
<b>Sujets (%) atteignant : HbA1c &lt; 7 %</b>				
Données ajustées par rapport à la valeur initiale	40,6**	25,9		
<b>Poids corporel (kg)</b>				
Valeur initiale (moyenne)	86,28	87,74	91,02	89,23
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>c</sup>	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Différence par rapport au placebo <sup>c</sup> (IC à 95 %)	-1,97* (-2,63 ; -1,31)		-1,89* (-2,37 ; -1,40)	

<sup>1</sup> Metformine ≥ 1 500 mg/jour ;

<sup>2</sup> Sitagliptine 100 mg/jour

<sup>a</sup> LOCF : dernière observation (avant la mise sous traitement de secours pour les sujets ayant reçu un traitement de secours) reportée.

<sup>b</sup> Tous les sujets randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude en double aveugle pendant la période en double aveugle à court terme

<sup>c</sup> Moyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale

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

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

**Tableau 5. Résultats des études contrôlées versus placebo sur 24 semaines de la dapagliflozine en complément d'un sulfamide hypoglycémiant (glimépiride) ou de la metformine + un sulfamide hypoglycémiant**

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

<sup>1</sup> Glimépiride 4 mg/jour ;

<sup>2</sup> Metformine (formes à libération immédiate ou prolongée)  $\geq 1\ 500$  mg/jour, associée à la dose maximale tolérée d'un sulfamide hypoglycémiant (au moins la moitié de la dose maximale), pendant au moins 8 semaines avant l'inclusion.

<sup>b</sup> Patients randomisés et traités disposant de valeurs initiales et d'au moins 1 mesure d'efficacité en cours d'étude

<sup>b</sup> Colonnes 1 et 2, HbA1c analysée selon la méthode LOCF (voir note d) ; colonnes 3 et 4, HbA1c analysée selon la méthode LRM (voir note e)

<sup>c</sup> Moyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale

<sup>d</sup> LOCF : dernière observation (avant la mise sous traitement de secours pour les sujets ayant reçu un traitement de secours) reportée.

<sup>e</sup> LRM : Longitudinal Repeated Measures, analyse longitudinale avec mesures répétées

\* Valeur  $p < 0,0001$  versus placebo + médicament(s) hypoglycémiant(s) oral(aux)

**Tableau 6. Résultats à la semaine 24 (LOCF<sup>a</sup>) d'une étude contrôlée versus placebo de la dapagliflozine en association avec l'insuline (seule ou avec des hypoglycémiant oraux)**

<b>Paramètre</b>	<b>Dapagliflozine 10 mg + insuline ± médicaments hypoglycémiant oraux<sup>2</sup></b>	<b>Placebo + insuline ± médicaments hypoglycémiant oraux<sup>2</sup></b>
<b>N<sup>b</sup></b>	194	193
<b>HbA1c (%)</b>		
Valeur initiale (moyenne)	8,58	8,46
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>c</sup>	-0,90	-0,30
Différence par rapport au placebo <sup>c</sup> (IC à 95 %)	-0,60* (-0,74 ; -0,45)	
<b>Poids corporel (kg)</b>		
Valeur initiale (moyenne)	94,63	94,21
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>c</sup>	-1,67	0,02
Différence par rapport au placebo <sup>c</sup> (IC à 95 %)	-1,68* (-2,19 ; -1,18)	
<b>Dose quotidienne moyenne d'insuline (UI)<sup>1</sup></b>		
Valeur initiale (moyenne)	77,96	73,96
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>c</sup>	-1,16	5,08
Différence par rapport au placebo <sup>c</sup> (IC à 95 %)	-6,23* (-8,84 ; -3,63)	
Sujets ayant présenté une réduction d'au moins 10 % de la dose quotidienne moyenne d'insuline (%)	19,7**	11,0

<sup>a</sup> LOCF : dernière observation (antérieure ou à la date de la première augmentation de dose d'insuline, si applicable) reportée

<sup>b</sup> Tous les sujets randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude en double aveugle pendant la période en double aveugle à court terme

<sup>c</sup> Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction de la valeur initiale et de la présence d'un médicament hypoglycémiant oral

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

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

<sup>1</sup> Une augmentation de la dose d'insuline (y compris les insulines à action rapide, intermédiaire et basale) n'était autorisée que si les sujets remplissaient des critères prédéfinis de glycémie à jeun (FPG).

<sup>2</sup> Cinquante pour cent des sujets étaient sous insulinothérapie seule à l'inclusion□; 50□% recevaient un ou deux médicaments hypoglycémiant oraux en complément de l'insuline. Parmi ces derniers, 80□% étaient traités par metformine seule, 12□% par metformine et sulfamide hypoglycémiant, et les autres par d'autres médicaments hypoglycémiant oraux.

#### *En association avec la metformine chez les patients naïfs de traitement*

Un total de 1□236 patients naïfs de traitement présentant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé ( $HbA1c \geq 7,5\%$  et  $\leq 12\%$ ) a participé à deux études contrôlées versus comparateur actif d'une durée de 24 semaines, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de la dapagliflozine (5 mg ou 10 mg) en association avec la metformine versus chacun des composants administrés seuls.

Le traitement par dapagliflozine 10 mg en association avec la metformine (jusqu'à 2□000 mg par jour) a permis une amélioration significative de l'HbA1c par rapport à chacun des composants administrés seuls (voir Tableau 7), ainsi qu'une réduction plus importante de la glycémie à jeun (FPG) (par rapport aux composants seuls) et du poids corporel (par rapport à la metformine).

**Tableau 7. Résultats à la semaine 24 (LOCF<sup>a</sup>) dans une étude contrôlée versus comparateur actif évaluant le traitement combiné dapagliflozine + metformine chez des patients naïfs de traitement**

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

<sup>a</sup> LOCF : dernière observation (avant la mise sous traitement de secours pour les patients ayant reçu un traitement de secours) reportée.

<sup>b</sup> Tous les sujets randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude en double aveugle pendant la période en double aveugle à court terme

<sup>c</sup> Moyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale.

\* Valeur  $p < 0,0001$ .

*Traitement combiné avec l'exénatide à libération prolongée*

Dans une étude en double aveugle, contrôlée versus comparateur actif, d'une durée de 28 semaines, l'association de dapagliflozine et d'exénatide à libération prolongée (un agoniste des récepteurs du GLP-1) a été comparée à la dapagliflozine seule et à l'exénatide à libération prolongée seul chez des sujets présentant un contrôle glycémique insuffisant sous metformine seule ( $HbA1c \geq 8\%$  et  $\leq 12\%$ ). Tous les groupes de traitement ont présenté une réduction de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale. Le traitement combiné par dapagliflozine 10 mg et exénatide à libération prolongée a montré une réduction de l'HbA1c supérieure à celle observée avec la dapagliflozine seule et avec l'exénatide à libération prolongée seul (voir Tableau 8).

**Tableau 8. Résultats d'une étude de 28 semaines évaluant le traitement combiné dapagliflozine + exénatide à libération prolongée, la dapagliflozine seule et l'exénatide à libération prolongée seul, en association avec la metformine (population en intention de traiter)**

<b>Paramètre</b>	<b>Dapagliflozine 10 mg 1x/j + Exénatide à libération prolongée 2 mg 1x/sem</b>	<b>Dapagliflozine 10 mg 1x/j + placebo 1x/sem</b>	<b>Exénatide à libération prolongée 2 mg 1x/sem + placebo 1x/j</b>
<b>N</b>	<b>228</b>	<b>230</b>	<b>227</b>
<b>HbA1c (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	9,29	9,25	9,26
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>a</sup>	-1,98	-1,39	-1,60
Différence moyenne de la variation par rapport à la valeur initiale entre le traitement combiné et chaque médicament pris seul (IC à 95 %)		-0,59* (-0,84 ; -0,34)	-0,38** (-0,63 ; -0,13)
<b>Sujets (%) atteignant une HbA1c &lt; 7 %</b>	44,7	19,1	26,9
<b>Poids corporel (kg)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	92,13	90,87	89,12
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>a</sup>	-3,55	-2,22	-1,56
Différence moyenne de la variation par rapport à la valeur initiale entre le traitement combiné et chaque médicament pris seul (IC à 95 %)		-1,33* (-2,12 ; -0,55)	-2,00* (-2,79 ; -1,20)

1x/j = une fois par jour, 1x/sem = une fois par semaine, N = nombre de patients, IC = intervalle de confiance.

<sup>a</sup> La moyenne des moindres carrés ajustée et la ou les différences entre groupes de traitement concernant la variation à la semaine 28 par rapport aux valeurs initiales ont été modélisées à l'aide d'un modèle mixte avec mesures répétées (MMRM), incluant le traitement, la région, la strate de l'HbA1c à l'inclusion (< 9,0 % ou ≥ 9,0 %), la semaine, ainsi que l'interaction traitement × semaine en tant que facteurs fixes, et la valeur initiale en tant que covariable.

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

Toutes les valeurs de p sont ajustées pour tenir compte de la multiplicité.

Les analyses excluent les mesures réalisées après l'instauration d'un traitement de secours ou après l'arrêt prématuré du médicament à l'étude.

#### Glucose plasmatique à jeun

Le traitement par dapagliflozine 10 mg, en monothérapie ou en complément de la metformine, du glimépiride, de la metformine + un sulfamide hypoglycémiant, de la sitagliptine (avec ou sans metformine) ou de l'insuline, a entraîné des réductions statistiquement significatives de la glycémie plasmatique à jeun (de -1,90 à -1,20 mmol/l [soit de -34,2 à -21,7 mg/dl]) comparativement au placebo (de -0,33 à +0,21 mmol/l [soit de -6,0 à +3,8 mg/dl]). Cet effet a été observé dès la première semaine de traitement et s'est maintenu dans les études prolongées jusqu'à la semaine 104.

L'association de dapagliflozine 10 mg et d'exénatide à libération prolongée a entraîné des réductions significativement plus importantes de la glycémie à jeun à la semaine 28 : -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl),

contre -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) pour la dapagliflozine seule ( $p < 0,001$ ) et -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) pour l'exénatide seul ( $p < 0,001$ ).

Dans une étude spécifique menée chez des patients diabétiques présentant un DFGe compris entre  $\geq 45$  et  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, le traitement par dapagliflozine a entraîné, à la semaine 24 : une réduction de la glycémie à jeun de -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl), contre -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) avec le placebo ( $p = 0,001$ ).

#### Glycémie post-prandiale (GPP)

Le traitement par dapagliflozine 10 mg en association avec le glimépiride a permis une réduction statistiquement significative de la glycémie post-prandiale à 2 heures à la semaine 24, maintenue jusqu'à la semaine 48.

Le traitement par dapagliflozine 10 mg en complément de la sitagliptine (avec ou sans metformine) a également entraîné une réduction de la glycémie post-prandiale à 2 heures à la semaine 24, maintenue jusqu'à la semaine 48.

L'association de dapagliflozine 10 mg avec l'exénatide à libération prolongée a permis une réduction significativement plus importante de la glycémie post-prandiale à 2 heures à la semaine 28 comparativement à chacun des traitements pris seuls.

#### Poids corporel

La dapagliflozine 10 mg en complément de la metformine, du glimépiride, de la metformine + un sulfamide hypoglycémiant, de la sitagliptine (avec ou sans metformine) ou de l'insuline a entraîné des diminutions statistiquement significatives du poids corporel à 24 semaines ( $p < 0,0001$  ; Tableaux 4 et 5). Ces effets ont été maintenus dans les études à long terme. A la semaine 48, la différence de poids corporel observée avec la dapagliflozine en complément de la sitagliptine (avec ou sans metformine), comparativement au placebo, était de -2,22 kg. A la semaine 102, la différence observée avec la dapagliflozine en complément de la metformine ou de l'insuline, comparativement au placebo, était respectivement de -2,14 kg et -2,88 kg.

Dans une étude contrôlée active de non-infériorité, la dapagliflozine administrée en complément de la metformine a entraîné une réduction statistiquement significative du poids corporel comparativement au glipizide : -4,65 kg à la semaine 52 ( $p < 0,0001$ , Tableau 3), effet maintenu à la semaine 104 (-5,06 kg) et à la semaine 208 (-4,38 kg).

L'association de la dapagliflozine 10 mg avec l'exénatide à libération prolongée a entraîné une réduction du poids corporel significativement plus importante que celle observée avec chacun des médicaments pris seuls (Tableau 8).

Une étude de 24 semaines menée chez 182 sujets diabétiques utilisant l'absorptiométrie biphotonique (DXA) pour évaluer la composition corporelle a montré que la dapagliflozine 10 mg associée à la metformine entraînait une réduction du poids corporel et de la masse grasse, comparativement au placebo associé à la metformine, sans perte significative de tissu maigre ni de liquide. Dans une sous-étude par imagerie par résonance magnétique (IRM), le traitement par dapagliflozine + metformine a montré une diminution numérique du tissu adipeux viscéral comparativement au traitement par placebo + metformine.

#### Pression artérielle

Dans une analyse groupée pré-spécifiée de 13 études contrôlées versus placebo, le traitement par dapagliflozine 10 mg a entraîné une réduction de la pression artérielle systolique de -3,7 mmHg et de la

pression artérielle diastolique de -1,8 mmHg par rapport à une réduction de -0,5 mmHg pour la systolique et -0,5 mmHg pour la diastolique dans le groupe placebo à la semaine 24. Des réductions similaires ont été observées jusqu'à la semaine 104.

L'association de dapagliflozine 10 mg avec l'exénatide à libération prolongée a entraîné une réduction significativement plus importante de la pression artérielle systolique à la semaine 28 (-4,3 mmHg) comparativement à la dapagliflozine seule (-1,8 mmHg,  $p < 0,05$ ) et à l'exénatide seul (-1,2 mmHg,  $p < 0,01$ ).

Dans deux études contrôlées versus placebo de 12 semaines, un total de 1 062 patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé et d'hypertension artérielle (malgré un traitement stable préalable par IECA ou ARA II dans une étude, et par IECA ou ARA II plus un antihypertenseur supplémentaire dans l'autre) ont été traités par dapagliflozine 10 mg ou placebo. A la semaine 12, dans les deux études, la dapagliflozine 10 mg associée au traitement antidiabétique habituel a permis une amélioration de l'HbA1c et une réduction moyenne de la pression artérielle systolique corrigée par rapport au placebo de 3,1 et 4,3 mmHg, respectivement.

Dans une étude spécifique menée chez des patients diabétiques présentant un DFG compris entre  $\geq 45$  et  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, le traitement par dapagliflozine a entraîné une réduction de la pression artérielle systolique en position assise de 4,8 mmHg à la semaine 24, -comparativement à -1,7 mmHg pour le placebo ( $p < 0,05$ ).

*Contrôle glycémique chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (maladie rénale chronique de stade 3A)  
(DFGe  $\geq 45$  à  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)*

L'efficacité de la dapagliflozine a été évaluée dans une étude dédiée chez des patients diabétiques présentant un DFG  $\geq 45$  à  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et un contrôle glycémique insuffisant sous traitement habituel. Le traitement par dapagliflozine a entraîné une réduction de l'HbA1c et du poids corporel comparativement au placebo (Tableau 9).

**Tableau 9. Résultats à la semaine 24 d'une étude contrôlée versus placebo évaluant la dapagliflozine chez des patients diabétiques présentant un DFG  $\geq 45$  à  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

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

- <sup>a</sup> La metformine ou le chlorhydrate de metformine faisaient partie du traitement habituel chez 69,4% des patients du groupe dapagliflozine et chez 64,0% des patients du groupe placebo, respectivement.
- <sup>b</sup> Moyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale
- <sup>c</sup> Dérivé de la moyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale
- \*  $p < 0,001$

#### Patients présentant une HbA1c initiale $\geq 9\%$

Dans une analyse pré-spécifiée menée chez des sujets présentant une HbA1c initiale  $\geq 9,0\%$ , le traitement par dapagliflozine 10 mg a entraîné des réductions statistiquement significatives de l'HbA1c à la semaine 24, tant en monothérapie (variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale : -2,04% pour la dapagliflozine contre 0,19% pour le placebo) qu'en complément de la metformine (variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales : -1,32% pour la dapagliflozine contre -0,53% pour le placebo).

#### Résultats cardiovasculaires et rénaux

L'étude DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) était une étude clinique internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, conçue pour évaluer l'effet de la dapagliflozine comparativement au placebo sur les événements cardiovasculaires, en complément du traitement de fond en cours. Tous les patients étaient atteints de diabète de type 2 et présentaient soit au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire supplémentaires (âge  $\geq 55$  ans chez les hommes ou  $\geq 60$  ans chez les femmes, et au moins un des éléments suivants : dyslipidémie, hypertension ou tabagisme actif), soit une maladie cardiovasculaire avérée.

Sur les 17 160 patients randomisés, 6 974 (40,6%) présentaient une maladie cardiovasculaire avérée et 10 186 (59,4%) n'en présentaient pas. 8 582 patients ont été randomisés dans le groupe dapagliflozine 10 mg et 8 578 dans le groupe placebo, avec un suivi médian de 4,2 ans.

L'âge moyen de la population de l'étude était de 63,9 ans, et 37,4 % des patients étaient de sexe féminin. Au total, 22,4% des patients étaient atteints de diabète depuis  $\leq 5$  ans ; la durée moyenne du diabète était de 11,9 ans. L'HbA1c moyenne était de 8,3% et l'IMC moyen de 32,1 kg/m<sup>2</sup>.

A l'inclusion, 10,0 % des patients avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque. Le DFGe moyen était de 85,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ; 7,4% des patients présentaient un DFGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, et 30,3% avaient une micro- ou macroalbuminurie (UACR  $\geq 30$  à  $\leq 300$  mg/g ou  $> 300$  mg/g, respectivement).

La majorité des patients (98%) recevaient au moins un médicament antidiabétique à l'inclusion, notamment la metformine (82%), l'insuline (41%) et un sulfamide hypoglycémiant (43%).

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

#### *Événements indésirables cardiovasculaires majeurs (major adverse cardiovascular events, MACE)*

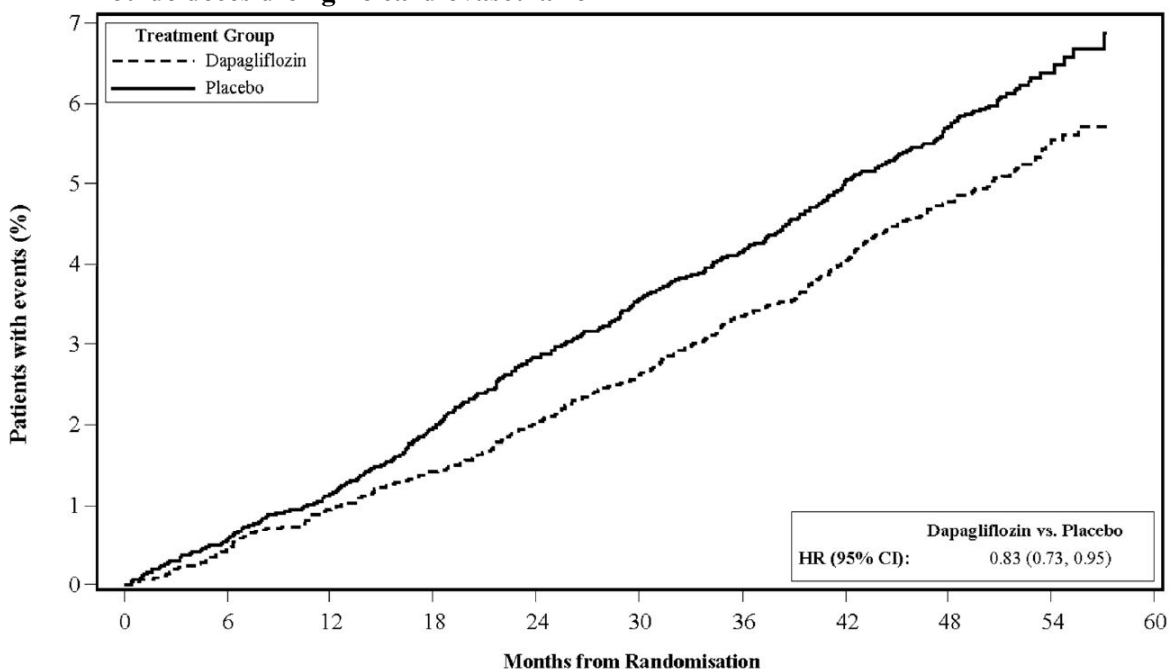
La dapagliflozine 10 mg a démontré sa non-infériorité par rapport au placebo pour le critère composite incluant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral ischémique (valeur p unilatérale  $< 0,001$ ).

#### *Insuffisance cardiaque ou décès d'origine cardiovasculaire*

La dapagliflozine 10 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de prévention du critère composite d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou du décès d'origine cardiovasculaire (Figure 1). La différence d'effet entre les traitements était portée par les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, sans différence observée au niveau des décès d'origine cardiovasculaire (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 d'origine cardiovasculaire**



**Patients at risk**

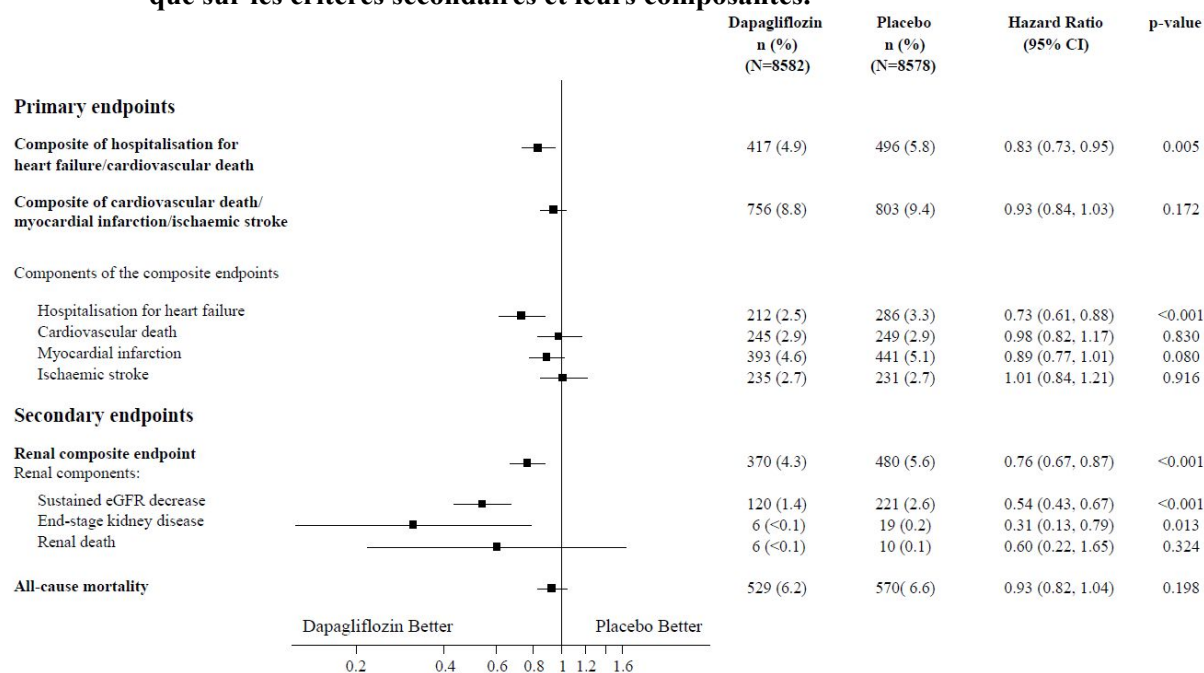
Dapagliflozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

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

HR = Hazard ratio (rapport de risque) ; IC = intervalle de confiance.

Les résultats des critères d'évaluation principaux et secondaires sont présentés à 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 la mortalité toutes causes confondues n'ont, de ce fait, pas pu être testés dans le cadre de la procédure des tests de confirmation.

**Figure 2 : Effets du traitement sur les critères principaux composites et leurs composantes, ainsi que sur les critères secondaires et leurs composantes.**



Le critère composite rénal était défini comme une diminution confirmée et soutenue  $\geq 40\%$  du DFGe jusqu'à un DFGe  $< 60\text{ ml/min/1,73 m}^2$ , et/ou insuffisance rénale terminale (définie par une dialyse  $\geq 90$  jours ou une transplantation rénale, ou un DFGe confirmé et soutenu  $< 15\text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), et/ou un décès d'origine rénale ou cardiovasculaire.

Les valeurs p sont bilatérales. Les valeurs p associées aux critères d'évaluation secondaires et aux composantes individuelles sont nominales. Le délai jusqu'à la première survenue a été analysé à l'aide d'un modèle de risques proportionnels de Cox. Le nombre des premiers événements pour les composantes individuelles correspond au nombre réel des premiers événements pour chaque composante et ne correspond pas nécessairement au nombre total d'événements du critère composite.

IC = intervalle de confiance.

### *Néphropathie*

La dapagliflozine a réduit l'incidence des événements du critère composite de diminution confirmée et soutenue du DFGe, insuffisance rénale terminale et décès d'origine rénale ou cardiovasculaire. La différence observée entre les groupes était principalement attribuable à une réduction des événements liés aux composantes rénales : diminution soutenue du DFGe, insuffisance rénale terminale et décès d'origine rénale (Figure 2).

Le hazard ratio (HR) pour le délai de survenue d'une néphropathie (définie comme une diminution soutenue du DFGe, une insuffisance rénale terminale ou un décès d'origine rénale) était de 0,53 (IC à 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 à 95 % 0,72 ; 0,87]) et a permis une régression plus importante de la macroalbuminurie (HR 1,82 [IC à 95 % 1,51 ; 2,20]) par rapport au placebo.

### Insuffisance cardiaque

*Etude DAPA-HF : Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (FEVG ≤ 40 %)*

L'étude DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure) était une étude clinique internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque (classe fonctionnelle II-IV selon la New York Heart Association [NYHA]) et une fraction d'éjection réduite (fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] ≤ 40 %). L'objectif était de déterminer l'effet de la dapagliflozine par rapport au placebo sur l'incidence des décès d'origine cardiovasculaire et de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque lorsque le médicament était ajouté au traitement de fond standard.

Parmi les 4 744 patients inclus, 2 152 ont été randomisés pour recevoir la dapagliflozine 10 mg et 2 152 le placebo. La durée médiane de suivi était de 18 mois. L'âge moyen de la population de l'étude était de 66 ans, et 77 % de patients étaient de sexe masculin.

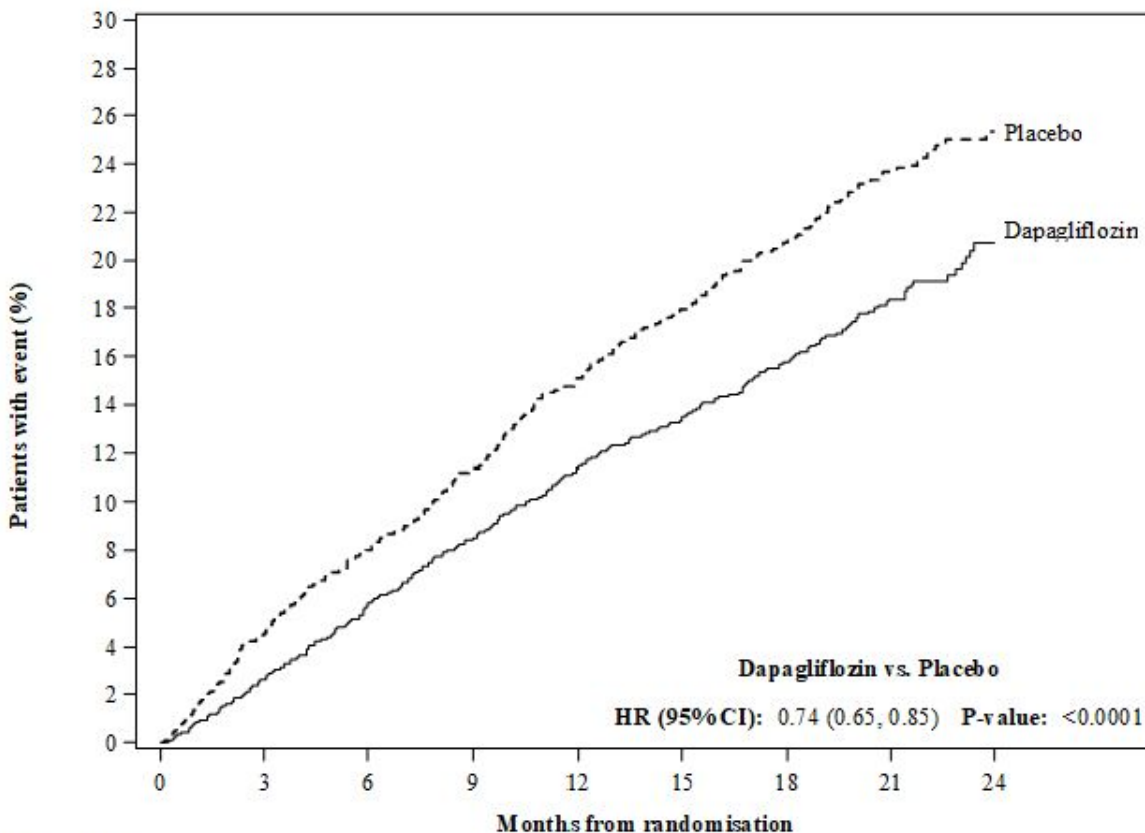
A l'inclusion, 67,5 % des patients présentaient une insuffisance cardiaque de classe II selon la NYHA, 31,6 % de classe III et 0,9 % de classe IV, la FEVG médiane était de 32 %, 56 % des insuffisances cardiaques étaient d'origine ischémique, 36 % étaient non ischémiques et 8 % étaient d'étiologie inconnue. Dans chaque groupe de traitement, 42 % des patients avaient des antécédents de diabète de type 2 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 ≥ 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 IECA, un ARA II ou une association d'inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (ARNI, 11 %), 96 % par un bêtabloquant, 71 % par un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM), 93 % par un diurétique et 26 % étaient porteurs d'un dispositif implantable (avec fonction défibrillateur).

Les patients présentant un DFG<sub>e</sub> ≥ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> à l'inclusion ont été inclus dans l'étude. Le DFG<sub>e</sub> moyen était de 66 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 41 % des patients avaient un DFG<sub>e</sub> < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et 15 % présentaient un DFG<sub>e</sub> < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

*Décès d'origine cardiovasculaire et aggravation de l'insuffisance cardiaque*

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

**Figure 3 : Délai de survenue du premier événement du critère composite de décès d'origine cardiovasculaire, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou consultation en urgence pour insuffisance cardiaque**



**Patients at risk**

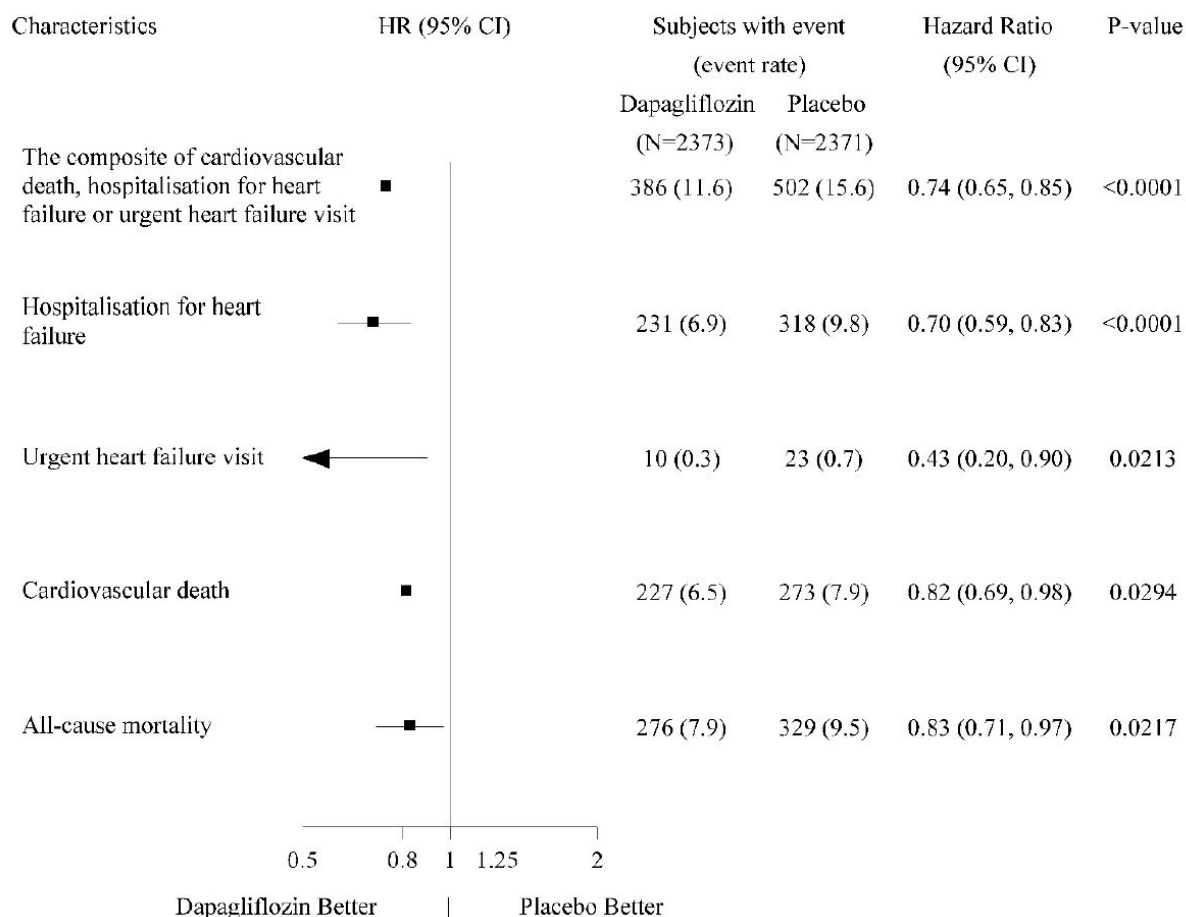
Dapagliflozin:	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo:	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

Une consultation en urgence pour insuffisance cardiaque était définie comme une évaluation urgente et non programmée par un médecin, par exemple dans un service d'urgence, nécessitant un traitement pour une 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.

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

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



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

Le nombre des premiers événements pour les composantes individuelles correspond au nombre réel des premiers événements pour chaque composante et ne correspond pas nécessairement au nombre total d'événements du critère composite.

Les taux d'événements sont exprimés en nombre de sujets ayant présenté un événement pour 100 années-patients de suivi.

Les valeurs p associées aux composantes individuelles et à la mortalité toutes causes confondues sont nominales.

La dapagliflozine a également réduit le nombre total d'événements d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (premiers et récurrents) ainsi que les décès d'origine cardiovasculaire : 567 événements ont été rapportés dans le groupe dapagliflozine contre 742 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, qu'ils soient atteints ou non de diabète de type 2. La dapagliflozine a réduit le critère principal composite d'incidence des décès d'origine 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 de 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.

### Résultats rapportés par les patients – symptômes d’insuffisance cardiaque

L’effet du traitement par la dapagliflozine sur les symptômes d’insuffisance cardiaque a été évalué à l’aide du score total de symptômes du Questionnaire KCCQ-TSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire), qui mesure la fréquence et la sévérité des symptômes d’insuffisance cardiaque, notamment la fatigue, l’œdème périphérique, la dyspnée et l’orthopnée. Le score varie de 0 à 100, les scores plus élevés indiquant un meilleur état de santé.

Le traitement par dapagliflozine a entraîné un bénéfice statistiquement significatif et cliniquement pertinent par rapport au placebo sur les symptômes d’insuffisance cardiaque, tel que 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 ainsi que leur intensité ont contribué aux résultats observés. Le bénéfice a été constaté tant en termes d’amélioration des symptômes d’insuffisance cardiaque qu’en termes de prévention de leur aggravation.

Dans les analyses de patients répondeurs, la proportion de patients ayant présenté 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, était plus élevée dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo. La proportion de patients présentant une détérioration cliniquement significative, définie comme une détérioration d’au moins 5 points du score KCCQ-TSS, était plus faible dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo. Les bénéfices observés avec la dapagliflozine ont été maintenus lors de l’application de seuils plus conservateurs définissant 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 à la valeur initiale :	Dapagliflozine 10 mg n <sup>a</sup> = 2 086	Placebo n <sup>a</sup> = 2 062		
<i>Amélioration</i>	n (%) ayant présenté une amélioration <sup>b</sup>	n (%) ayant présenté une amélioration <sup>b</sup>	Odds ratio <sup>c</sup> (IC à 95 %)	Valeur p <sup>f</sup>
≥ 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
<i>Détérioration</i>	n (%) ayant présenté une détérioration <sup>d</sup>	n (%) ayant présenté une détérioration <sup>d</sup>	Odds ratio <sup>e</sup> (IC à 95 %)	Valeur p <sup>f</sup>
≥ 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

- <sup>a</sup> Nombre de patients ayant un score KCCQ-TSS observé ou décédés avant le mois 8.
- <sup>b</sup> Nombre de patients ayant présenté 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 n'ayant pas présenté d'amélioration.
- <sup>c</sup> Pour l'amélioration, un odds ratio > 1 est en faveur de la dapagliflozine 10 mg.
- <sup>d</sup> Nombre de patients ayant présenté 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 ayant présenté une détérioration.
- <sup>e</sup> Pour la détérioration, un odds ratio < 1 est en faveur de la dapagliflozine 10 mg.
- <sup>f</sup> Les valeurs p sont nominales.

### *Néphropathie*

Peu d'événements correspondant au critère composite rénal (diminution confirmée et soutenue du DFG<sub>e</sub> ≥ 50 %, IRT ou décès d'origine rénale) ont été rapportés. L'incidence était de 1,2 % dans le groupe dapagliflozine, contre 1,6 % dans le groupe placebo.

### *Etude DELIVER : insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche > 40 %*

L'étude 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, menée chez des patients âgés de ≥ 40 ans présentant une insuffisance cardiaque (classe II à IV de la NYHA), une FEVG > 40 % et des signes de cardiopathie structurale. L'objectif était d'évaluer l'effet de la dapagliflozine par rapport au placebo sur l'incidence du décès d'origine cardiovasculaire et de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque.

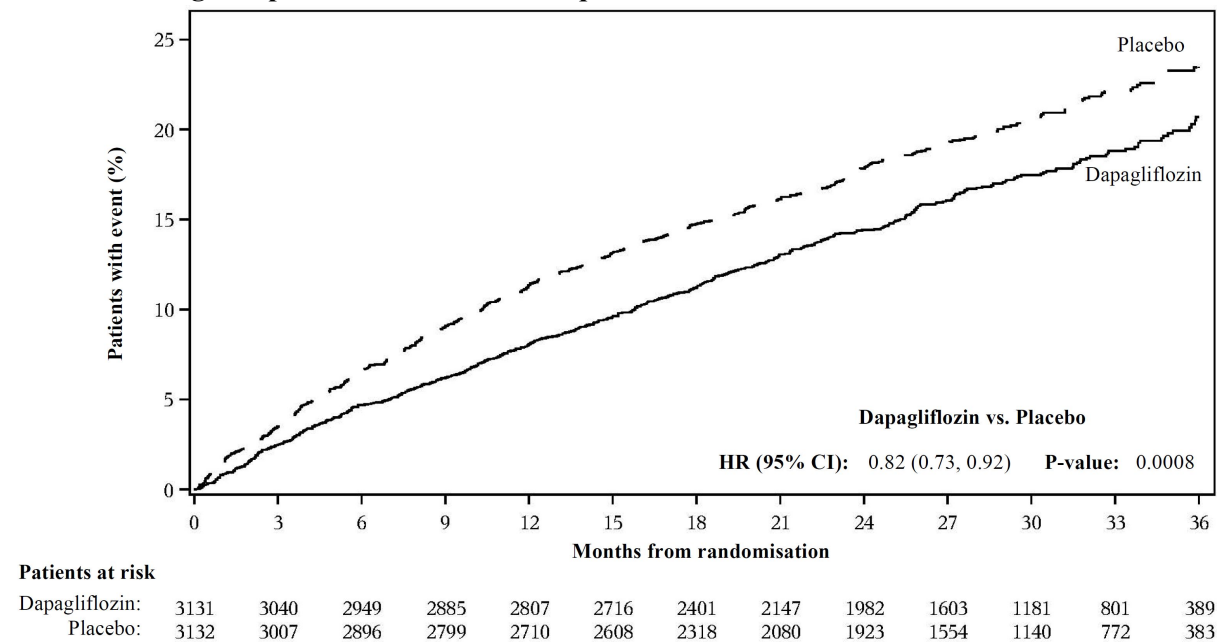
Parmi les 6 263 patients inclus, 3 152 ont été randomisés pour recevoir la dapagliflozine 10 mg et 3 152 le placebo. La durée médiane de suivi était de 28 mois. L'étude a inclus 654 patients (10 %) atteints d'insuffisance cardiaque subaiguë (à savoir randomisés pendant leur hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou dans les 30 jours suivant leur sortie). L'âge moyen de la population de l'étude était de 72 ans, et 56 % des patients étaient de sexe masculin.

A l'inclusion, 75 % des patients présentaient une insuffisance cardiaque de classe II selon la NYHA, 24 % de classe III et 0,3 % de classe IV. La FEVG médiane était de 54 %. Au total, 34 % des patients présentaient une FEVG ≤ 49 %, 36 % une FEVG comprise entre 50 et 59 %, et 30 % 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 IECA/ARA II/ARNI (77 %), des bêtabloquants (83 %) des diurétiques (98 %) et des ARM (43 %).

Le DFG<sub>e</sub> moyen était de 61 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 49 % des patients avaient un DFG<sub>e</sub> < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 23 % présentaient un DFG<sub>e</sub> < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et 3 % avaient un DFG<sub>e</sub> < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

La dapagliflozine a été supérieure au placebo en termes de réduction de l'incidence du critère principal composite, comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou une consultation en urgence pour insuffisance cardiaque (HR 0,82 [IC à 95 % 0,73 ; 0,92] ; p = 0,0008) (Figure 5).

**Figure 5 : Délai de survenue du premier événement du critère composite de décès d'origine cardiovasculaire, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou consultation en urgence pour insuffisance cardiaque**

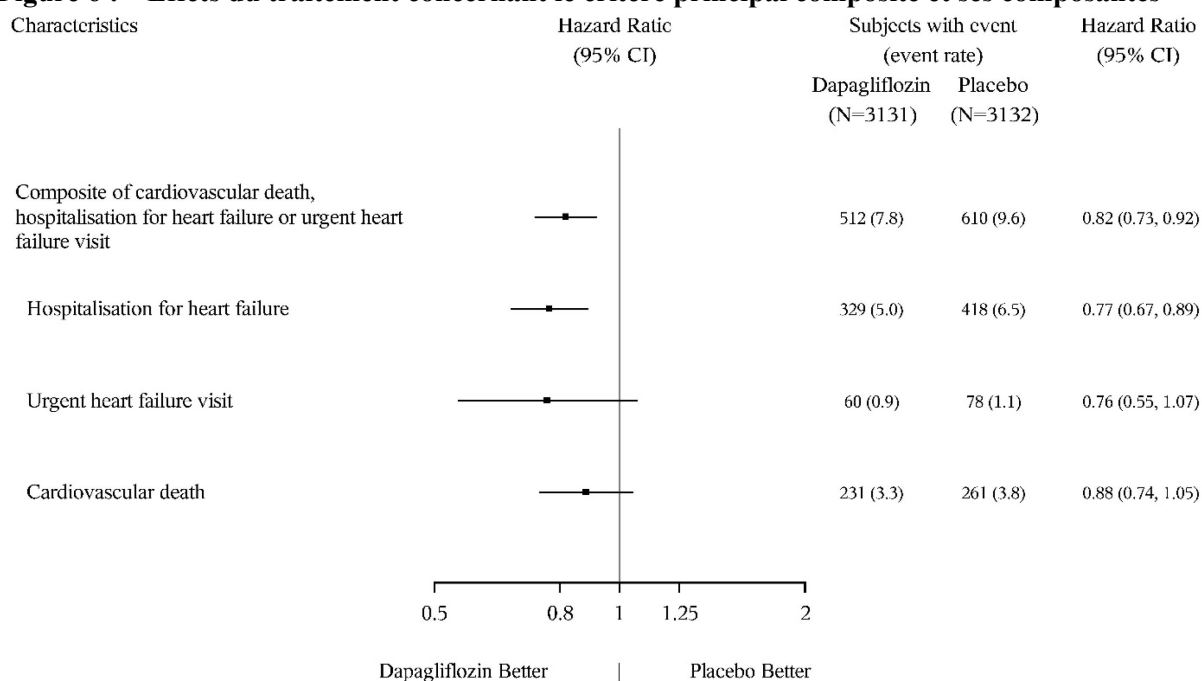


Une consultation en urgence pour insuffisance cardiaque était définie comme une évaluation urgente et non programmée par un médecin, par exemple dans un service d'urgence, nécessitant un traitement pour une aggravation de l'insuffisance cardiaque (autre qu'une simple augmentation des diurétiques oraux).

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

La Figure 6 présente la contribution des trois composantes du critère principal composite à l'effet du traitement.

**Figure 6 : Effets du traitement concernant le critère principal composite et ses composantes**



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

Le nombre des premiers événements pour les composantes individuelles correspond au nombre réel des premiers événements pour chaque composante et ne correspond pas nécessairement au nombre total d'événements du critère composite.

Les taux d'événements sont exprimés en nombre de sujets ayant présenté un événement pour 100 années-patients de suivi.

Le décès d'origine cardiovasculaire, présenté ici comme une composante du critère d'évaluation principal, a également été évalué en tant que critère secondaire sous contrôle formel du risque d'erreur de type 1.

La dapagliflozine s'est révélée supérieure au placebo en termes de réduction du nombre total d'événements liés à l'insuffisance cardiaque (définis comme les hospitalisations initiales et récurrentes pour insuffisance cardiaque ou les consultations en urgence pour insuffisance cardiaque) ainsi que des décès d'origine cardiovasculaires. Un total de 815 événements a été rapporté dans le groupe dapagliflozine contre 1 057 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 par rapport au placebo sur le critère d'évaluation principal a été observé dans l'ensemble des sous-groupes de patients présentant une FEVG  $\leq 49$  %, comprise entre 50 et 59 % et  $\geq 60$  %. Les effets étaient également cohérents dans les autres sous-groupes clés, définis notamment selon l'âge, le sexe, la classe NYHA, le taux de NT-proBNP, le statut subaigu et la présence ou non d'un diabète de type 2.

#### *Résultats rapportés par les patients – symptômes d'insuffisance cardiaque*

Le traitement par dapagliflozine a entraîné un bénéfice statistiquement significatif par rapport au placebo sur les symptômes d'insuffisance cardiaque, tel que mesuré par la variation du score KCCQ-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 ainsi que leur intensité ont contribué aux résultats observés.

Dans les analyses de patients répondeurs, la proportion de patients ayant présenté une détérioration modérée ( $\geq 5$  points) ou importante ( $\geq 14$  points) du score KCCQ-TSS à 8 mois par rapport au score initial était plus faible dans le groupe dapagliflozine. Une détérioration modérée a été observée chez

24,1 % des patients sous dapagliflozine contre 29,1 % sous placebo (odds ratio 0,78 [IC à 95 % 0,64 ; 0,95]) ; une détérioration importante a été observée chez 13,5 % des patients sous dapagliflozine contre 18,4 % sous placebo (odds ratio 0,70 [IC à 95 % 0,55 ; 0,88]). La proportion de patients ayant présenté une amélioration faible à modérée ( $\geq 13$  points) ou une amélioration importante ( $\geq 17$  points) n'a pas différé entre les groupes de traitement.

#### Insuffisance cardiaque dans les études DAPA-HF et DELIVER

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

Dans une analyse groupée préspecifiée des études DAPA-HF et DELIVER, la dapagliflozine a réduit le risque de décès d'origine 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

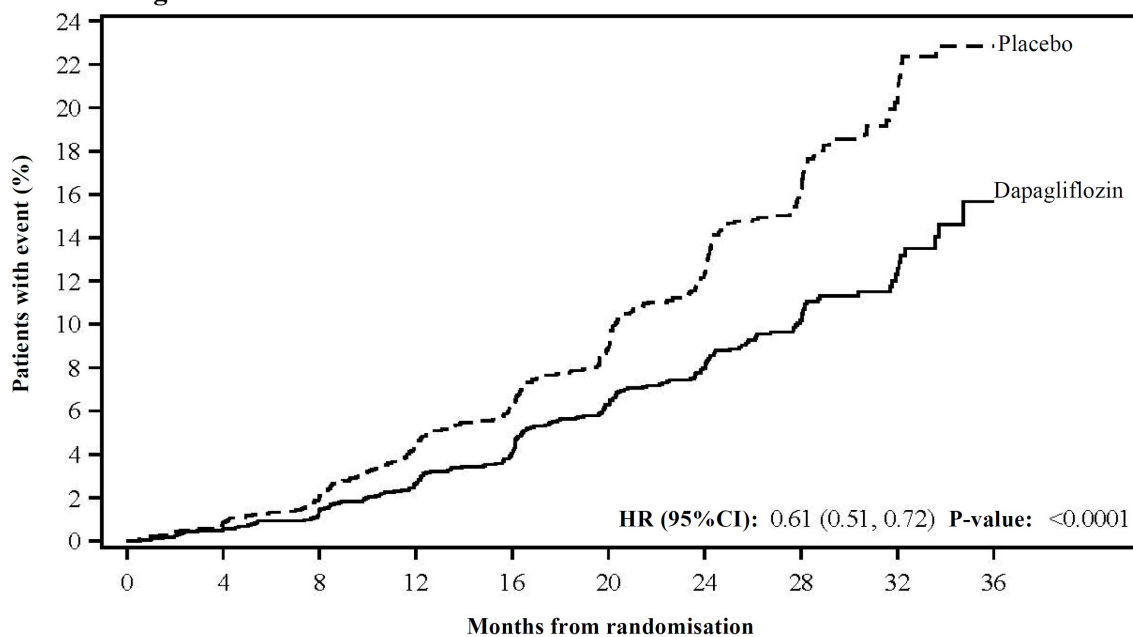
L'étude DAPA-CKD, qui visait à évaluer l'effet de la dapagliflozine sur les résultats rénaux et la mortalité cardiovasculaire chez les patients atteints de maladie rénale chronique, était une étude internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez des patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) avec un DFGe compris entre  $\geq 25$  et  $\leq 75$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et une albuminurie (RAC compris entre  $\geq 200$  et  $\leq 5\ 000$  mg/g). L'objectif était d'évaluer l'effet de la dapagliflozine par rapport au placebo, lorsque le médicament était ajouté au traitement standard de fond, sur l'incidence du critère composite comprenant une diminution soutenue du DFGe  $\geq 50$  %, une insuffisance rénale terminale (IRT) (définie comme un DFGe soutenu  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, un traitement par dialyse chronique ou une transplantation rénale) et un décès d'origine cardiovasculaire ou rénale.

Parmi les 4 304 patients inclus, 2 152 ont été randomisés pour recevoir la dapagliflozine 10 mg et 2 152 le placebo. La durée médiane de suivi était de 28,5 mois. Le traitement était poursuivi si le DFGe diminuait à moins de 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pendant l'étude et pouvait être poursuivi en cas de recours à une dialyse.

L'âge moyen de la population de l'étude était de 61,8 ans, et 66,9 % de patients étaient de sexe masculin. A l'inclusion, le DFGe moyen était de 43,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et le RAC médian de 949,3 mg/g, 44,1 % des patients avaient un DFGe de 30 à  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et 14,5 % un DFGe  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. 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 (IECA) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II).

L'étude a été arrêtée prématurément avant l'analyse prévue pour des raisons d'efficacité, sur la base d'une recommandation du comité de surveillance des données indépendant. La dapagliflozine s'est révélée supérieure au placebo en termes de prévention du critère principal composite comprenant la diminution soutenue du DFGe  $\geq 50$  %, l'atteinte d'une insuffisance rénale terminale et le décès d'origine cardiovasculaire ou rénale. Selon la courbe de Kaplan-Meier du délai de survenue du critère principal composite, l'effet du traitement était observable dès le 4<sup>e</sup> 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 comprenant la diminution soutenue du DFGe  $\geq 50$  %, l'insuffisance rénale terminale et le décès d'origine cardiovasculaire ou rénale**



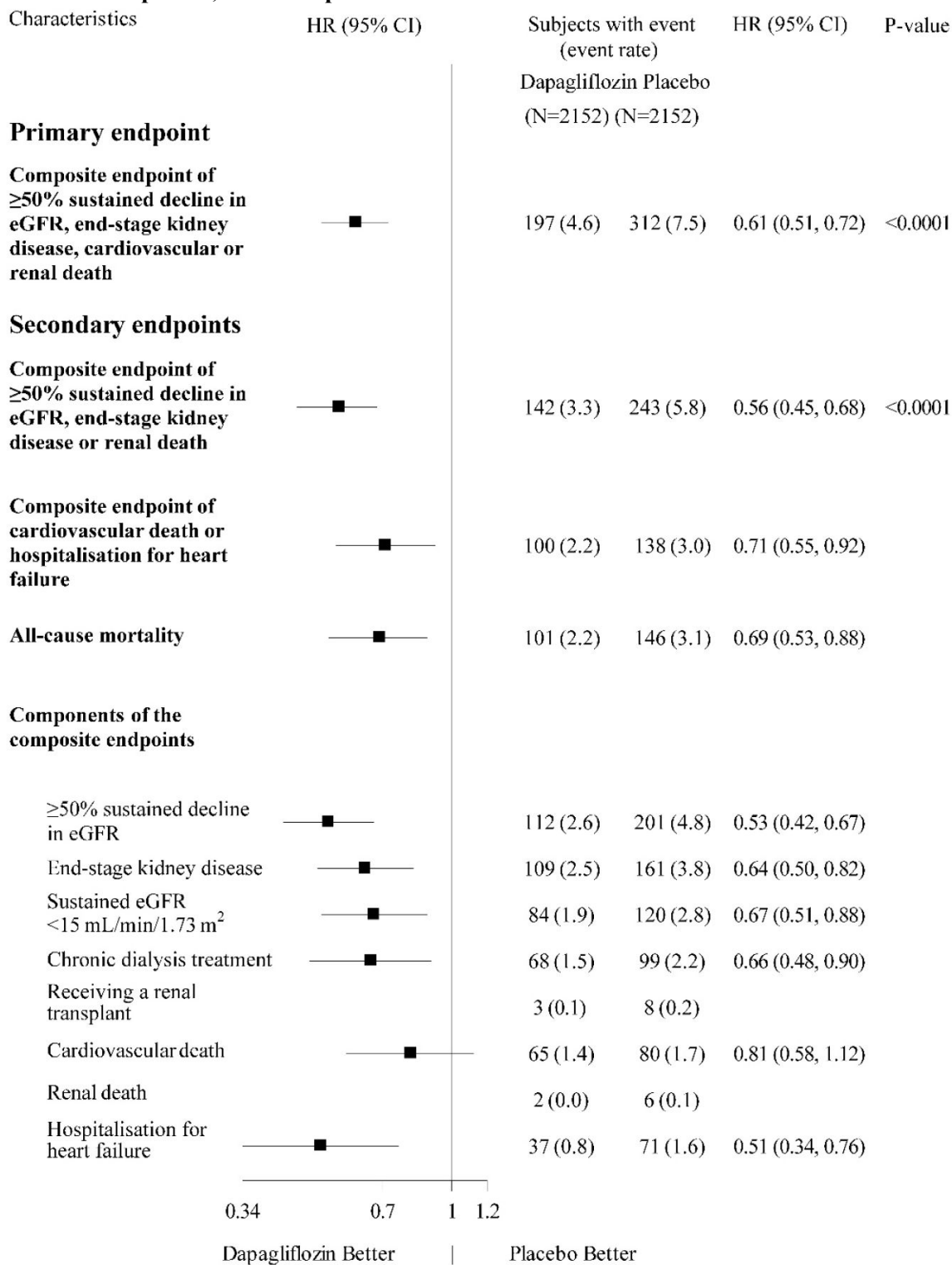
**Patients at risk**

Dapagliflozin:	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.

Chacune des quatre composantes du critère principal composite a contribué individuellement à l'effet du traitement. La dapagliflozine a également réduit l'incidence du critère composite comprenant la diminution soutenue du DFGe  $\geq 50$  %, l'insuffisance rénale terminale ou le décès d'origine rénale et a réduit l'incidence du critère composite comprenant le décès d'origine cardiovasculaire et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Le traitement par dapagliflozine a amélioré la survie globale des patients atteints de maladie rénale chronique, avec une réduction significative de la mortalité toutes causes confondues (Figure 8).

**Figure 8 : Effets du traitement pour les critères d'évaluation principaux et secondaires composites, leurs composantes et la mortalité toutes causes confondues**



Le nombre des premiers événements pour les composantes individuelles correspond au nombre réel des premiers événements pour chaque composante et ne correspond pas nécessairement au nombre total d'événements du critère composite. Les taux d'événements sont exprimés en nombre de sujets ayant présenté un événement pour 100 années-patients de suivi.

Les estimations du hazard ratio ne sont pas présentées pour les sous-groupes comptant moins de 15 événements au total, tous groupes confondus.

Le bénéfice du traitement de la dapagliflozine était cohérent chez les patients atteints de maladie rénale chronique, qu'ils soient atteints ou non de diabète de type 2. La dapagliflozine a réduit le critère principal composite de diminution soutenue du DFG $\geq$  50 %, d'atteinte de l'insuffisance rénale terminale et de décès d'origine cardiovasculaire ou rénale 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 était également cohérent dans les autres sous-groupes clés, constitués en fonction du DFG, de l'âge, du sexe et de la région.

## Population pédiatrique

### Diabète sucré de type 2

Dans une étude clinique menée 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 patients 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 entre l'inclusion et la semaine 24 était de -0,75 % (IC à 95 % -1,65 ; 0,15). Dans le groupe des patients âgés de moins de 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 des patients âgés de 18 ans et plus, la variation moyenne par rapport à l'inclusion de l'HbA1c était de -1,52 % dans le groupe dapagliflozine (n = 9) et de 0,17 % dans le groupe placebo (n = 6). L'efficacité et la sécurité étaient similaires à celles observées dans la population adulte traitée par dapagliflozine. La sécurité et la tolérabilité ont été confirmées dans une extension de l'étude sur 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 le médicament de référence contenant de 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 ( $C_{\max}$ ) de la dapagliflozine sont généralement atteintes dans les 2 heures suivant l'administration à jeun.

Après administration quotidienne de 10 mg de dapagliflozine, les valeurs géométriques moyennes à l'état d'équilibre de  $C_{\max}$  et d'ASC $_{\tau}$  étaient respectivement de 158 ng/ml et 628 ng/ml. La biodisponibilité orale absolue de la dapagliflozine après administration d'une dose de 10 mg est de 78 %. L'administration avec un repas à forte teneur en graisses a réduit la  $C_{\max}$  de la dapagliflozine jusqu'à 50 % et prolongé le  $T_{\max}$  d'environ 1 heure, sans modification de l'ASC par rapport à l'état à jeun. Ces changements ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs. La dapagliflozine peut donc être administré pendant ou en dehors des repas.

## Distribution

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

## Biotransformation

La dapagliflozine est largement métabolisée, principalement en dapagliflozine 3-O-glucuronide, un métabolite inactif. Ni le dapagliflozine 3-O-glucuronide ni les autres métabolites ne contribuent à l'effet hypoglycémiant. La formation du dapagliflozine 3-O-glucuronide est médiée par l'enzyme UGT1A9, présente dans le foie et les reins. Le métabolisme médié par les CYP constitue une voie mineure d'élimination chez l'être humain.

## Élimination

La demi-vie terminale plasmatique moyenne ( $t_{1/2}$ ) de la dapagliflozine était de 12,9 heures après administration orale d'une dose unique de 10 mg de dapagliflozine chez des sujets sains. La clairance systémique totale moyenne de la dapagliflozine administrée par voie intraveineuse était de 207 ml/min. La dapagliflozine et ses métabolites associés sont principalement éliminés via l'excrétion urinaire, avec moins de 2 % de dapagliflozine sous forme inchangée. Après administration d'une dose de 50 mg de [<sup>14</sup>C]-dapagliflozine, 96 % de la dose administrée ont été retrouvés, à savoir 75 % dans les urines et 21 % dans les fèces. Dans les fèces, environ 15 % de la dose ont été excrétés sous forme de substance mère.

## Linéarité

L'exposition à la dapagliflozine augmente proportionnellement à la dose administrée dans l'intervalle de 0,1 à 500 mg. La pharmacocinétique de la dapagliflozine est restée stable dans le temps lors d'une administration quotidienne répétée pendant une durée allant jusqu'à 24 semaines.

## Populations particulières

### *Insuffisance rénale*

À l'état d'équilibre (dose quotidienne unique de 20 mg de dapagliflozine pendant 7 jours), les sujets atteints de diabète de type 2 présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (déterminée par la clairance plasmatique de l'iohexol) ont présenté une exposition systémique moyenne à la dapagliflozine supérieure de 32 %, 60 % et 87 %, respectivement, par rapport aux sujets atteints de diabète de type 2 ayant une fonction rénale normale. L'excrétion urinaire de glucose sur 24 heures à l'état d'équilibre dépendait fortement de la fonction rénale. Les patients atteints de 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. On ignore l'impact de l'hémodialyse sur l'exposition à la dapagliflozine. L'effet d'une réduction de la fonction rénale sur l'exposition systémique a été évalué à l'aide d'un modèle pharmacocinétique de population. Conformément aux résultats précédents, l'ASC prédite par le modèle était plus élevée chez les patients atteints de maladie rénale chronique que chez ceux ayant une fonction rénale normale, sans différence significative entre les patients atteints de maladie rénale chronique avec ou sans diabète de type 2.

### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, (classe A et B de Child-Pugh), les valeurs  $C_{max}$  et ASC moyennes de la dapagliflozine étaient respectivement supérieures de 12 % et 36 % à celles observées chez les témoins sains appariés. Ces différences n'ont pas été considérées comme

cliniquement significatives. Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), les valeurs moyennes de  $C_{max}$  et d'ASC de la dapagliflozine étaient respectivement supérieures de 40 % et 67 % à celles observées chez les témoins sains appariés.

#### Patients âgés ( $\geq 65$ ans)

Aucune augmentation cliniquement significative de l'exposition n'a été observée en fonction de l'âge seul chez les patients âgés jusqu'à 70 ans. Cependant, une augmentation de l'exposition liée à une diminution de la fonction rénale associée à l'âge peut être attendue. Les données disponibles sont insuffisantes pour tirer des conclusions concernant l'exposition chez les patients âgés de plus de 70 ans.

#### Population pédiatrique

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie (glycosurie) observées chez les enfants atteints de diabète de type 2 âgés de 10 à 17 ans étaient similaires à celles observées chez les adultes atteints de diabète de type 2.

#### Sexe

Chez les femmes, l'ASC<sub>ce</sub> moyenne de la dapagliflozine était estimée environ 22 % plus élevée que chez les hommes.

#### Origine ethnique

Aucune différence cliniquement significative d'exposition systémique n'a été observée entre les patients blancs, noirs ou asiatiques.

#### Poids corporel

L'exposition à la dapagliflozine diminue avec l'augmentation du poids corporel. Par conséquent, les patients de faible poids peuvent présenter une exposition légèrement augmentée, tandis que les patients de poids élevé peuvent présenter une exposition légèrement réduite. Cependant, 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 sur la reproduction et le développement

L'administration directe de la dapagliflozine à des rats juvéniles sevrés, ainsi que l'exposition indirecte pendant la fin de la gestation (périodes correspondant aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse humaine en termes de maturation rénale) et pendant la lactation, ont été associées à une augmentation de l'incidence et/ou de la sévérité des dilatations pelviennes et tubulaires rénales chez la descendance.

Dans une étude de toxicité juvénile, lorsque la dapagliflozine a été administrée directement à de jeunes rats du jour postnatal 21 au jour postnatal 90, des dilatations pelviennes et tubulaires rénales ont été observées à tous les niveaux de dose ; l'exposition des petits à la dose la plus faible testée représentait  $\geq 15$  fois la dose humaine maximale recommandée. Ces observations étaient associées à une augmentation dose-dépendante du poids des reins et à une hypertrophie macroscopique rénale observée à

tous les niveaux de dose. Les dilatations pelviennes et tubulaires rénales observées chez les animaux juvéniles ne se sont pas complètement résolues au cours de la période de récupération d'environ 1 mois.

Dans une étude distincte sur le développement pré- et postnatal, les rates gestantes ont reçu de la dapagliflozine du jour de gestation 6 jusqu'au jour postnatal 21, exposant indirectement les petits *in utero* et pendant toute la période de lactation. (Une étude satellite a été menée afin d'évaluer l'exposition à la dapagliflozine dans le lait et chez les petits). Une augmentation de l'incidence ou de la sévérité des dilatations pelviennes rénales a été observée chez les descendants adultes de femelles traitées, mais uniquement à la dose la plus élevée testée (les expositions associées à la dapagliflozine chez les mères et les petits étaient respectivement 1 415 fois et 137 fois supérieures aux valeurs humaines à la dose maximale recommandée chez l'homme) La toxicité supplémentaire pour les fonctions de développement était limitée à une réduction dose-dépendante du poids corporel des petits et observée uniquement à des doses  $\geq 15$  mg/kg/jour (correspondant à des expositions chez les petits  $\geq 29$  fois les valeurs humaines à la dose maximale recommandée chez l'homme). La toxicité maternelle a été observée uniquement à la dose la plus élevée testée, se manifestant uniquement par une réduction transitoire du poids corporel et de la consommation alimentaire à cette dose. La dose sans effet nocif observé (NOEL) concernant la toxicité pour les fonctions de développement, correspondant à la dose la plus faible testée, est associée à une exposition maternelle systémique environ 19 fois supérieure à la valeur humaine à la dose maximale recommandée chez l'homme.

Dans des études complémentaires sur le développement embryo-fœtal chez le rat et le lapin, la dapagliflozine a été administrée pendant des intervalles correspondant aux principales périodes d'organogenèse propres à chaque espèce. Aucune toxicité maternelle ou développementale n'a été observée chez le lapin, quel que soit le niveau de dose testé ; la dose la plus élevée testée est associée à une exposition systémique environ 1 191 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'homme. Chez le rat, la dapagliflozine ne s'est révélée ni embryolétale ni tératogène à des expositions allant jusqu'à 1 441 fois la dose maximale recommandée chez l'homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline

Lactose

Crospovidone

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Copolymère greffé de macrogol-alcool (poly)vinylique

Talc

Dioxyde de titane (E171)

Monocaprylocaprate de glycérol

Alcool polyvinylique

Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes en OPA/Alu/PVC//Alu contenant 10, 14, 20, 28, 30, 60, 90, 98 ou 100 comprimés pelliculés.  
Plaquettes prédécoupées unitaires en OPA/Alu/PVC//Alu contenant 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1 ou 100 x 1 comprimés pelliculés.  
Flacons en PEHD munis d'un bouchon en PP avec gel de silice intégré, contenant 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade Heysel b22  
B-1020 Bruxelles

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

5 mg :

Plaquettes : BE : BE665450/ LU: xxxxxxxxxxxx

Flacons : BE : BE665451/ LU: xxxxxxxxxxxx

10 mg :

Plaquettes : BE : BE665452/ LU: xxxxxxxxxxxx

Flacons : BE : BE665453/ LU: xxxxxxxxxxxx

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

Date de première autorisation : 15/12/2025

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation: 12/2025.