

ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine.

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient 25 mg de lactose anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, ronds, d'un diamètre de 0,7 cm avec « 5 » gravé sur une face et « 1427 » gravé sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Forxiga est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en :

Monothérapie

Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance.

Association thérapeutique

En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Monothérapie et association thérapeutique

La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour en monothérapie et en association avec les autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'efficacité de dapagliflozine dépend de la fonction rénale et l'efficacité est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Forxiga n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (patients avec une clairance de la créatinine [ClCr] < 60 ml/min ou avec un taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m², voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

Aucun ajustement de la posologie n'est indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère.

Insuffisance hépatique

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

Sujets âgés (≥ 65 ans)

En général, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé selon l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en compte (voir rubriques 4.4 et 5.2). En raison d'une expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus, l'initiation d'un traitement par la dapagliflozine n'est pas recommandée.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine chez les enfants âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers.

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

Générales

Forxiga ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale

L'efficacité de la dapagliflozine dépend de la fonction rénale et l'efficacité est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (patients avec ClCr < 60 ml/min ou TFGe < 60 ml/min/1,73 m²), une plus forte proportion de patients traités par dapagliflozine ont eu des effets indésirables d'élévation de la créatinine, du phosphore, de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et d'hypotension comparé au placebo. Forxiga n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (patients avec ClCr < 60 ml/min ou TFGe < 60 ml/min/1,73 m²). Forxiga n'a pas été étudié dans le cadre d'une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min ou TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) ou d'une insuffisance rénale terminale (ESRD).

Un suivi de la fonction rénale est recommandé comme suit :

- Avant l'initiation de la dapagliflozine et au moins une fois par an après (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2)

- Avant l'initiation de traitements concomitants pouvant réduire la fonction rénale et périodiquement après
- Pour une fonction rénale proche d'une insuffisance rénale modérée, au moins 2 à 4 fois par an. Si la fonction rénale diminue telle que $\text{ClCr} < 60 \text{ ml/min}$ ou $\text{TFGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, le traitement par dapagliflozine devra être interrompu.

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

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

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

En raison de son mécanisme d'action, la dapagliflozine augmente la diurèse, associée à une baisse modérée de la pression artérielle (voir rubrique 5.1), qui pourrait être plus prononcée chez les patients avec des glycémies très élevées.

L'utilisation de la dapagliflozine n'est pas recommandée chez des patients recevant des diurétiques de l'anse (voir rubrique 4.5) ou qui présentent une déplétion volémique, par exemple en raison d'une maladie aigüe (telle qu'une maladie gastro-intestinale).

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

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

Acidocétose diabétique

De rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), incluant des cas ayant conduit à la mise en jeu du pronostic vital, ont été rapportés dans les essais cliniques et en post commercialisation chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT2, y compris avec la dapagliflozine. Dans un certain nombre de cas, le tableau clinique était de présentation atypique, avec seulement une élévation modérée de la glycémie, en dessous de 14 mmol/l (250 mg/dl). Il n'est pas connu si l'ACD est plus susceptible de survenir avec des doses plus élevées de dapagliflozine.

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

Pour les patients chez qui une acidocétose 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. Dans les deux cas, le traitement par la dapagliflozine ne peut être repris qu'après une stabilisation de l'état du patient.

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

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

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

La tolérance et l'efficacité de la dapagliflozine chez les patients présentant un diabète de type 1 n'ont pas été établies et la dapagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant un diabète de type 1. Des données limitées provenant des essais cliniques suggèrent que l'ACD apparaît fréquemment chez les patients avec un diabète de type 1 traités par inhibiteurs du SGLT2.

Infections des voies urinaires

Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par dapagliflozine 10 mg en comparaison au placebo dans une analyse poolée d'études jusqu'à 24 semaines (voir rubrique 4.8). Les cas de pyélonéphrite étaient peu fréquents et survenaient à une fréquence similaire à celle du groupe contrôle. 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

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

Chez les patients âgés de ≥ 65 ans, une plus forte proportion de patients traités par dapagliflozine ont eu des effets indésirables liés à une atteinte ou une insuffisance rénale comparé au placebo. L'effet indésirable lié à la fonction rénale le plus fréquemment rapporté était des élévations de la créatininémie, la majorité de celles-ci étaient transitoires et réversibles (voir rubrique 4.8).

Les patients âgés peuvent avoir un risque plus important de déplétion volémique et sont plus susceptibles d'être traités par des diurétiques. Chez les patients de plus de 65 ans, une plus forte proportion de patients traités par dapagliflozine ont eu des effets indésirables liés à la déplétion volémique (voir rubrique 4.8).

L'expérience clinique chez les patients âgés de 75 ans et plus est limitée. L'initiation d'un traitement par dapagliflozine dans cette population n'est pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance cardiaque

L'expérience est limitée chez les patients de classe NYHA I-II ; par ailleurs, la dapagliflozine n'a fait l'objet d'aucune étude clinique chez des patients de classe NYHA III-IV.

Utilisation chez les patients traités par pioglitazone

Bien qu'une relation de cause à effet entre la dapagliflozine et le cancer de la vessie soit peu probable (voir rubriques 4.8 et 5.3), par mesure de précaution, la dapagliflozine n'est pas recommandée en association avec la pioglitazone. Les données épidémiologiques disponibles sur la pioglitazone suggèrent une faible augmentation du risque du cancer de la vessie chez les patients diabétiques traités par pioglitazone.

Augmentation de l'hématocrite

Une augmentation de l'hématocrite a été observée avec la dapagliflozine (voir rubrique 4.8) ; par conséquent, une attention particulière est recommandée chez les patients avec un hématocrite déjà élevé.

Associations thérapeutiques non étudiées

La dapagliflozine n'a pas été étudiée en association avec les analogues du GLP-1 (glucagon-like peptide 1).

Bilan urinaire

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

Lactose

Les comprimés contiennent du lactose anhydre. Les patients atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en Lapp lactase, ou de malabsorption du glucose-galactose 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, comme les sulfamides hypoglycémisants, entraînent une hypoglycémie. Ainsi, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en association avec la dapagliflozine (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Interactions pharmacocinétiques

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

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

Effet des autres médicaments sur la dapagliflozine

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

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

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

Effet de la dapagliflozine sur les autres médicaments

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

Autres interactions

Les effets du tabagisme, du régime alimentaire, des produits de phytothérapie et de la consommation d'alcool sur la pharmacocinétique de la dapagliflozine n'ont pas été étudiés.

Population pédiatrique

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

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans le cadre d'une analyse poolée préspecifiée de 13 études contrôlées versus placebo, 2 360 patients ont été traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypoglycémie, qui dépendait du traitement initial utilisé dans chaque étude. La fréquence des épisodes hypoglycémiques mineurs était similaire entre les groupes de traitement, incluant le placebo, avec des exceptions pour les études en association avec les sulfamides hypoglycémiantes (SU) et en association avec l'insuline. Un taux plus important d'hypoglycémie a été observé dans les associations thérapeutiques avec les sulfamides et l'association à l'insuline (voir *Hypoglycémie* ci-dessous).

Liste tabulée des effets indésirables

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

Tableau 1. Effets indésirables issus d'études contrôlées versus placebo^a

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent*	Peu fréquent**	Rare
<i>Infections et infestations</i>		Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées ^{*b,c} Infection des voies urinaires ^{*,b,d}	Infection fongique ^{**}	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline) ^b		Déplétion volémique ^{b,e} Soif ^{**}	Acidocétose diabétique ⁱ
<i>Affections du système nerveux</i>		Sensations vertigineuses		
<i>Affections gastro-intestinales</i>			Constipation ^{**} Sécheresse buccale ^{**}	
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>		Douleur dorsale [*]		
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		Dysurie ^{*,f} Polyurie ^{*,f}	Nycturie ^{**} Altération de la fonction rénale ^{**,b}	
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>			Prurit vulvo vaginal ^{**} Prurit génital ^{**}	
<i>Investigations</i>		Augmentation de l'hématocrite ^g Diminution de la clairance rénale de la créatinine ^b Dyslipidémie ^h	Elévation de la créatininémie ^{**,b} Elévation de l'urémie ^{**} Perte de poids ^{**}	

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

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

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

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

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

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

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

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

ⁱ Voir la rubrique 4.4

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

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

Description de certains effets indésirables

Hypoglycémie

La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude.

Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5 %) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association aux sulfamides hypoglycémisants et aux traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique 4.5).

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

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

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

Déplétion volémique

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

Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées

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

Infections des voies urinaires

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

Augmentation de la créatinine

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

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

Hormone parathyroïdienne (PTH)

De faibles augmentations du taux de PHT dans le sang ont été observées avec des augmentations plus importantes chez les patients ayant des concentrations initiales de PTH plus élevées. L'ostéodensitométrie chez les patients ayant une fonction rénale normale ou légèrement altérée n'a pas montré de perte osseuse durant une période de traitement de deux ans.

Tumeurs malignes

Lors des essais cliniques, la proportion globale de patients présentant des tumeurs malignes ou non spécifiées était similaire entre les patients traités par la dapagliflozine (1,50 %) et ceux traités par placebo/comparateur (1,50 %), et il n'y a pas eu de signal de carcinogénicité ou de mutagénicité dans les données animales (voir rubrique 5.3). En prenant en compte les cas de tumeurs survenant dans différents systèmes d'organes, le risque relatif associé à la dapagliflozine était supérieure à 1 pour certaines tumeurs (vessie, prostate, sein) et en dessous de 1 pour d'autres (par exemple sang et système lymphatique, ovaires, voies rénales), n'engendrant pas d'augmentation globale du risque de survenue de tumeur associé à la dapagliflozine. Le risque accru/diminué n'était statistiquement significatif dans aucun système d'organes. Compte tenu de l'absence de cas de tumeur dans les études non cliniques ainsi que le délai court entre la première exposition au médicament et le diagnostic des tumeurs, une relation causale est considérée comme peu probable. Puisque le déséquilibre numérique des tumeurs du sein, de la vessie et de la prostate doit être considéré avec attention, il sera plus amplement investigué dans les études post-commercialisation.

Population spécifique

Patients âgés (≥ 65 ans)

Chez les patients de ≥ 65 ans, des effets indésirables liés à une atteinte ou insuffisance rénale ont été rapportés chez 7,7 % des patients traités par dapagliflozine et 3,8 % des patients traités par placebo (voir rubrique 4.4). L'effet indésirable lié à la fonction rénale le plus fréquemment rapporté était l'élévation de la créatininémie. La majorité de ces effets ont été transitoires et réversibles. Chez les patients de ≥ 65 ans, les effets indésirables liés à la déplétion volémique les plus fréquemment rapportés comme l'hypotension, ont été observés chez 1,7 % et 0,8 % des patients traités par dapagliflozine et par placebo respectivement (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

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

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, autres médicaments hypoglycémisants, à l'exclusion des insulines, code ATC : A10BX09

Mécanisme d'action

La dapagliflozine est un inhibiteur très puissant (K_i : 0,55 nM), sélectif et réversible du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2).

Le SGLT2 est exprimé sélectivement dans le rein, sans expression détectée dans plus de 70 autres tissus incluant le foie, le muscle squelettique, le tissu adipeux, le sein, la vessie et le cerveau. Le SGLT2 est le principal transporteur chargé de la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire vers la circulation. La réabsorption du glucose filtré se poursuit malgré la présence d'hyperglycémie dans le diabète de type 2. La dapagliflozine améliore la glycémie à jeun et postprandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose et en favorisant ainsi son excrétion urinaire. Cette excrétion du glucose (effet glycosurique) est observée après la première dose, reste effective durant l'intervalle posologique de 24 heures et se poursuit pendant la durée du traitement. La quantité de glucose éliminée par le rein via ce mécanisme dépend de la glycémie et du TFG. La dapagliflozine n'affecte pas la production endogène normale du glucose en réponse à l'hypoglycémie. La dapagliflozine agit indépendamment de la sécrétion et de l'action de l'insuline. Une amélioration du modèle d'homéostasie pour l'évaluation de la fonction des cellules bêta (HOMA cellules bêta) a été observée dans les études cliniques avec Forxiga.

L'excrétion urinaire du glucose (glycosurie) induite par la dapagliflozine est associée à une perte de calories et de poids. L'inhibition du co-transport du glucose et du sodium par la dapagliflozine est également associée à une légère diurèse ainsi qu'à une natriurèse transitoire.

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

Effets pharmacodynamiques

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

d'excrétion durable du glucose ont été constatés chez des patients atteints de diabète de type 2 et ayant reçu 10 mg/jour de dapagliflozine pendant 2 ans.

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

L'excrétion urinaire de l'acide urique a également augmenté de manière transitoire (pendant 3 à 7 jours) et a été accompagnée d'une diminution durable de la concentration sérique d'acide urique. 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 clinique

Treize essais cliniques contrôlés, randomisés et en double aveugle ont été réalisés chez 6 362 patients diabétiques de type 2 afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Forxiga ; 4 273 d'entre eux étaient traités par dapagliflozine. Douze études avaient une période de traitement de 24 semaines, 8 ont été prolongées de 24 à 80 semaines (pour une durée totale de 104 semaines), et une étude a duré 52 semaines avec des périodes d'extension de 52 semaines et de 104 semaines (durée totale de l'étude de 208 semaines). La durée moyenne des cas de diabète était comprise entre 1,4 et 16,9 ans. Cinquante-deux pour cent (52 %) des patients avaient une insuffisance rénale légère et 11 % une insuffisance rénale modérée. Cinquante-et-un pour cent (51 %) des patients étaient des hommes, 84 % étaient d'origine caucasienne, 9 % étaient d'origine asiatique, 3 % étaient d'origine afro-américaine et 4 % étaient issus d'autres groupes ethniques. Quatre-vingts pour cent (80 %) des patients présentaient un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 27 . Par ailleurs, deux études contrôlées versus placebo de 12 semaines ont été conduites chez des patients présentant un diabète de type 2 et une hypertension insuffisamment contrôlés.

Contrôle glycémique

Monothérapie

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

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

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

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

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

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

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

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

* Valeur p < 0,0001 versus placebo

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

Association thérapeutique

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

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

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

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

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

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

^dNon infériorité versus l'association glipizide + metformine

* Valeur p < 0,0001

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

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

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

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

¹ Metformine $\geq 1\ 500$ mg/jour ; ² sitagliptine 100 mg/jour

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

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

^c Moyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale

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

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

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

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

¹Glimépiride 4 mg/jour; ²Metformine (formulation immédiate ou à libération prolongée) ≥1500 mg/jour plus un sulfamide hypoglycémiant à la dose maximale tolérée, qui doit être au moins la moitié de la dose maximale, reçus pendant au moins 8 semaines avant l'inclusion.

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

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

^cMoyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale

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

^eLRM: Analyse longitudinale de mesures répétées

* p-value < 0.0001 versus placebo + médicaments hypoglycémiants oraux

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

Paramètre	Dapagliflozine 10 mg + Insuline	Placebo + Insuline
	± hypoglycémiants oraux ²	± hypoglycémiants oraux ²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Valeur initiale (moyenne)	8,58	8,46
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-0,90	-0,30
Différence par rapport au placebo ^c (IC 95 %)	-0,60* (-0,74, -0,45)	

Poids corporel (kg)		
Valeur initiale (moyenne)	94,63	94,21
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-1,67	0,02
Différence par rapport au placebo ^c	-1,68*	
(IC 95 %)	(-2,19, -1,18)	
Dose quotidienne moyenne d'insuline (UI)¹		
Valeur initiale (moyenne)	77,96	73,96
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-1,16	5,08
Différence par rapport au placebo ^c	-6,23*	
(IC 95 %)	(-8,84, -3,63)	
Patients avec une dose quotidienne moyenne d'insuline réduite d'au moins 10 % (%)	19,7**	11,0

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

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

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

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

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

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

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

Glycémie à jeun

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

Glycémie postprandiale

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

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

Poids corporel

La prise de dapagliflozine 10 mg en association à la metformine, au glimépiride, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, à la sitagliptine (avec ou sans metformine) ou à l'insuline a entraîné une réduction statistiquement significative du poids corporel à 24 semaines ($p < 0,0001$, tableaux 4 et 5). Ces effets ont été maintenus lors des essais à long terme. A la semaine 48, la différence entre la dapagliflozine en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine) comparée au placebo était de -2,22 kg. A la

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

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

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

Pression artérielle

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

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

Tolérance cardiovasculaire

Une méta-analyse des événements cardiovasculaires dans le programme de développement clinique a été réalisée. Dans le programme de développement clinique, 34,4 % des patients présentaient des antécédents de maladies cardiovasculaires (à l'exclusion de l'hypertension) en début d'étude et 67,9 % avaient une hypertension. Les événements cardiovasculaires ont été évalués par un comité indépendant. Le critère d'évaluation principal était le délai d'apparition du premier des événements suivants : décès cardiovasculaire, AVC, infarctus du myocarde (IM) ou hospitalisation pour angor instable. Les premiers épisodes de ces événements sont survenus à un taux de 1,62 % par patient-année chez les patients traités par la dapagliflozine et de 2,06 % par patient-année chez les patients ayant reçu le comparateur. Le risque relatif entre la dapagliflozine et le comparateur était de 0,79 (intervalle de confiance [IC] 95 % : 0,58 ; 1,07), indiquant que dans cette analyse Forxiga n'est pas associé à une augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2. Les décès cardiovasculaires, IM et accidents vasculaires cérébraux ont été observés avec un risque relatif de 0,77 (95 % IC : 0,54, 1,10).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Insuffisance rénale modérée (TFGe ≥ 30 à < 60 ml/min/1,73 m²)

L'efficacité de dapagliflozine a également fait l'objet d'une évaluation distincte au cours d'une étude dédiée à des patients diabétiques atteints d'une insuffisance rénale modérée (252 patients avec un TFGe moyen de 45 ml/min/1,73 m²). La variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales à 24 semaines a été de -0,44 % et -0,33 %, pour dapagliflozine 10 mg et le placebo respectivement.

Patients avec une valeur initiale Hb1Ac ≥ 9 %

Dans une analyse prédéterminée de patients avec une valeur initiale d'Hb1Ac $\geq 9,0$ %, traités par dapagliflozine 10 mg en monothérapie, il a été démontré des baisses statistiquement significatives de l'Hb1Ac à 24 semaines en monothérapie (la variation moyenne ajustée de la valeur

initiale, respectivement : -2,04 % et 0,19 % pour dapagliflozine 10 mg et le placebo) et en association à la metformine (la variation moyenne ajustée de la valeur initiale, respectivement : -1,32 % et -0,53 % pour dapagliflozine 10 mg et le placebo).

Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la dapagliflozine pour le traitement du diabète de type 2 au sein d'un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

Linéarité

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

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

À l'état d'équilibre (dose quotidienne unique de 20 mg de la dapagliflozine pendant 7 jours), les patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (déterminée par la clairance plasmatique du iohexol) présentaient une exposition systémique moyenne à la dapagliflozine supérieure de 32 %, 60 % et 87 %, respectivement, à celle des diabétiques de type 2 ayant une fonction rénale normale. L'excrétion urinaire du glucose à 24 heures à l'état d'équilibre dépendait fortement de la fonction rénale. Les patients atteints d'un diabète de type 2 et présentant une fonction rénale normale ou

une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ont ainsi respectivement éliminé 85, 52, 18 et 11 g de glucose/jour. L'impact de l'hémodialyse sur l'exposition à la dapagliflozine n'est pas connu.

Insuffisance hépatique

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

Patients âgés (≥ 65 ans)

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

Population pédiatrique

La pharmacocinétique dans la population pédiatrique n'a pas été étudiée.

Sexe

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

Origine ethnique

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

Poids corporel

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement

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

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

Lors d'une étude distincte du développement pré et postnatal, des rates ont été traitées à compter du jour 6 de gestation jusqu'au jour postnatal 21. Il en résulte que les petits ont été exposés indirectement *in utero* et tout au long de l'allaitement. (Une étude satellite a été menée pour évaluer l'exposition à la dapagliflozine dans le lait et chez les petits). Une incidence ou une sévérité accrue des dilatations rénales pelviennes chez les descendants adultes des mères traitées a été observée, mais uniquement à la plus forte dose testée (les expositions correspondantes des mères et des petits à la dapagliflozine étaient, respectivement, 1 415 fois et 137 fois supérieures aux valeurs obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme). La toxicité additionnelle pour les fonctions de développement était limitée à une perte de poids dose-dépendante chez les petits et n'a été observée qu'à des doses ≥ 15 mg/kg/jour. Elle était associée à une exposition ≥ 29 fois, par rapport aux valeurs obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme. La toxicité maternelle était uniquement évidente à la plus forte dose testée et se limitait à des pertes de poids et d'appétit temporaires. La dose sans effet nocif observé (NOEL) concernant la toxicité pour les fonctions de développement, autrement dit la plus faible dose testée, était associée à une exposition maternelle systémique environ 19 fois supérieure à la valeur obtenue à la dose maximale recommandée chez l'homme.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E460i)
Lactose anhydre
Crospovidone (E1201)
Dioxyde de silicium (E551)
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Alcool polyvinylique (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc (E553b)
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

Plaquette thermoformée alu/alu

Présentations de 14, 28 et 98 comprimés pelliculés dans des plaquettes thermoformées calendaires non perforées

Présentations de 30 x 1 et 90 x 1 comprimés pelliculés dans des plaquettes thermoformées unitaires perforées

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

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

EU/1/12/795/001 14 comprimés pelliculés
EU/1/12/795/002 28 comprimés pelliculés
EU/1/12/795/003 98 comprimés pelliculés
EU/1/12/795/004 30 x 1 (unidose) comprimés pelliculés
EU/1/12/795/005 90 x 1 (unidose) comprimés pelliculés

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

12 Novembre 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine.

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient 50 mg de lactose anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, en forme de losange, d'approximativement 1,1 x 0,8 cm de diagonale, avec « 10 » gravé sur une face et « 1428 » gravé sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Forxiga est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en :

Monothérapie

Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance.

Association thérapeutique

En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Monothérapie et association thérapeutique

La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour en monothérapie et en association avec les autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'efficacité de dapagliflozine dépend de la fonction rénale et l'efficacité est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Forxiga n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (patients avec une clairance de la créatinine [ClCr] < 60 ml/min ou avec un taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m², voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

Aucun ajustement de la posologie n'est indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère.

Insuffisance hépatique

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

Sujets âgés (≥ 65 ans)

En général, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé selon l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en compte (voir rubriques 4.4 et 5.2). En raison d'une expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus, l'initiation d'un traitement par la dapagliflozine n'est pas recommandée.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine chez les enfants âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers.

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

Générales

Forxiga ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale

L'efficacité de la dapagliflozine dépend de la fonction rénale et l'efficacité est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (patients avec ClCr < 60 ml/min ou TFGe < 60 ml/min/1,73 m²), une plus forte proportion de patients traités par dapagliflozine ont eu des effets indésirables d'élévation de la créatinine, du phosphore, de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et d'hypotension comparé au placebo. Forxiga n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (patients avec ClCr < 60 ml/min ou TFGe < 60 ml/min/1,73 m²). Forxiga n'a pas été étudié dans le cadre d'une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min ou TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) ou d'une insuffisance rénale terminale (ESRD).

Un suivi de la fonction rénale est recommandé comme suit :

- Avant l'initiation de la dapagliflozine et au moins une fois par an après (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2)

- Avant l'initiation de traitements concomitants pouvant réduire la fonction rénale et périodiquement après
- Pour une fonction rénale proche d'une insuffisance rénale modérée, au moins 2 à 4 fois par an. Si la fonction rénale diminue telle que $\text{ClCr} < 60 \text{ ml/min}$ ou $\text{TFGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, le traitement par dapagliflozine devra être interrompu.

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

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

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

En raison de son mécanisme d'action, la dapagliflozine augmente la diurèse, associée à une baisse modérée de la pression artérielle (voir rubrique 5.1), qui pourrait être plus prononcée chez les patients avec des glycémies très élevées.

L'utilisation de la dapagliflozine n'est pas recommandée chez des patients recevant des diurétiques de l'anse (voir rubrique 4.5) ou qui présentent une déplétion volémique, par exemple en raison d'une maladie aigüe (telle qu'une maladie gastro-intestinale).

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

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

Acidocétose diabétique

De rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), incluant des cas ayant conduit à la mise en jeu du pronostic vital, ont été rapportés dans les essais cliniques et en post commercialisation chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT2, y compris avec la dapagliflozine. Dans un certain nombre de cas, le tableau clinique était de présentation atypique, avec seulement une élévation modérée de la glycémie, en dessous de 14 mmol/l (250 mg/dl). Il n'est pas connu si l'ACD est plus susceptible de survenir avec des doses plus élevées de dapagliflozine.

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

Pour les patients chez qui une acidocétose 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. Dans les deux cas, le traitement par la dapagliflozine ne peut être repris qu'après une stabilisation de l'état du patient.

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

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

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

La tolérance et l'efficacité de la dapagliflozine chez les patients présentant un diabète de type 1 n'ont pas été établies et la dapagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant un diabète de type 1. Des données limitées provenant des essais cliniques suggèrent que l'ACD apparaît fréquemment chez les patients avec un diabète de type 1 traités par inhibiteurs du SGLT2.

Infections des voies urinaires

Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par dapagliflozine 10 mg en comparaison au placebo dans une analyse poolée d'études jusqu'à 24 semaines (voir rubrique 4.8). Les cas de pyélonéphrite étaient peu fréquents et survenaient à une fréquence similaire à celle du groupe contrôle. 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

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

Chez les patients âgés de ≥ 65 ans, une plus forte proportion de patients traités par dapagliflozine ont eu des effets indésirables liés à une atteinte ou une insuffisance rénale comparé au placebo. L'effet indésirable lié à la fonction rénale le plus fréquemment rapporté était des élévations de la créatininémie, la majorité de celles-ci étaient transitoires et réversibles (voir rubrique 4.8).

Les patients âgés peuvent avoir un risque plus important de déplétion volémique et sont plus susceptibles d'être traités par des diurétiques. Chez les patients de plus de 65 ans, une plus forte proportion de patients traités par dapagliflozine ont eu des effets indésirables liés à la déplétion volémique (voir rubrique 4.8).

L'expérience clinique chez les patients âgés de 75 ans et plus est limitée. L'initiation d'un traitement par dapagliflozine dans cette population n'est pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance cardiaque

L'expérience est limitée chez les patients de classe NYHA I-II ; par ailleurs, la dapagliflozine n'a fait l'objet d'aucune étude clinique chez des patients de classe NYHA III-IV.

Utilisation chez les patients traités par pioglitazone

Bien qu'une relation de cause à effet entre la dapagliflozine et le cancer de la vessie soit peu probable (voir rubriques 4.8 et 5.3), par mesure de précaution, la dapagliflozine n'est pas recommandée en association avec la pioglitazone. Les données épidémiologiques disponibles sur la pioglitazone suggèrent une faible augmentation du risque du cancer de la vessie chez les patients diabétiques traités par pioglitazone.

Augmentation de l'hématocrite

Une augmentation de l'hématocrite a été observée avec la dapagliflozine (voir rubrique 4.8) ; par conséquent, une attention particulière est recommandée chez les patients avec un hématocrite déjà élevé.

Associations thérapeutiques non étudiées

La dapagliflozine n'a pas été étudiée en association avec les analogues du GLP-1 (glucagon-like peptide 1).

Bilan urinaire

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

Lactose

Les comprimés contiennent du lactose anhydre. Les patients atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en Lapp lactase, ou de malabsorption du glucose-galactose 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, comme les sulfamides hypoglycémisants, entraînent une hypoglycémie. Ainsi, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en association avec la dapagliflozine (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Interactions pharmacocinétiques

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

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

Effet des autres médicaments sur la dapagliflozine

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

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

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

Effet de la dapagliflozine sur les autres médicaments

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

Autres interactions

Les effets du tabagisme, du régime alimentaire, des produits de phytothérapie et de la consommation d'alcool sur la pharmacocinétique de la dapagliflozine n'ont pas été étudiés.

Population pédiatrique

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

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans le cadre d'une analyse poolée préspecifiée de 13 études contrôlées versus placebo, 2 360 patients ont été traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypoglycémie, qui dépendait du traitement initial utilisé dans chaque étude. La fréquence des épisodes hypoglycémiques mineurs était similaire entre les groupes de traitement, incluant le placebo, avec des exceptions pour les études en association avec les sulfamides hypoglycémiantes (SU) et en association avec l'insuline. Un taux plus important d'hypoglycémie a été observé dans les associations thérapeutiques avec les sulfamides et l'association à l'insuline (voir *Hypoglycémie* ci-dessous).

Liste tabulée des effets indésirables

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

Tableau 1. Effets indésirables issus d'études contrôlées versus placebo^a

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent*	Peu fréquent**	Rare
<i>Infections et infestations</i>		Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées ^{*b,c} Infection des voies urinaires ^{*b,d}	Infection fongique ^{**}	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline) ^b		Déplétion volémique ^{b,e} Soif ^{**}	Acidocétose diabétique ⁱ
<i>Affections du système nerveux</i>		Sensation vertigineuse		
<i>Affections gastro-intestinales</i>			Constipation ^{**} Sécheresse buccale ^{**}	
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>		Douleur dorsale [*]		
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		Dysurie Polyurie ^{*f}	Nycturie ^{**} Altération de la fonction rénale ^{**b}	
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>			Prurit vulvo-vaginal ^{**} Prurit génital ^{**}	
<i>Investigations</i>		Augmentation de l'hématocrite ^g Diminution de la clairance rénale de la créatinine ^b Dyslipidémie ^h	Elévation de la créatininémie ^{**b} Elévation de l'urémie ^{**} Perte de poids ^{**}	

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

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

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

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

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

^f La polyurie inclut les termes préférés : pollakiurie, polyurie, augmentation de l'excrétion urinaire.

^g Les variations moyennes par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite étaient 2,15 % pour dapagliflozine 10 mg versus -0,40 % pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite $>55\%$ ont été rapportées chez 1,3% des sujets traités par dapagliflozine 10mg versus 0,4% des sujets recevant le placebo.

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

ⁱ Voir la rubrique 4.4

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

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

Description de certains effets indésirables

Hypoglycémie

La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude.

Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5 %) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association aux sulfamides hypoglycémisants et aux traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique 4.5).

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

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

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

Déplétion volémique

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

Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées

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

Infections des voies urinaires

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

Augmentation de la créatinine

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

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

Hormone parathyroïdienne (PTH)

De faibles augmentations du taux de PHT dans le sang ont été observées avec des augmentations plus importantes chez les patients ayant des concentrations initiales de PTH plus élevées. L'ostéodensitométrie chez les patients ayant une fonction rénale normale ou légèrement altérée n'a pas montré de perte osseuse durant une période de traitement de deux ans.

Tumeurs malignes

Lors des essais cliniques, la proportion globale de patients présentant des tumeurs malignes ou non spécifiées était similaire entre les patients traités par la dapagliflozine (1,50 %) et ceux traités par placebo/comparateur (1,50 %), et il n'y a pas eu de signal de carcinogénicité ou de mutagénicité dans les données animales (voir rubrique 5.3). En prenant en compte les cas de tumeurs survenant dans différents systèmes d'organes, le risque relatif associé à la dapagliflozine était supérieure à 1 pour certaines tumeurs (vessie, prostate, sein) et en dessous de 1 pour d'autres (par exemple sang et système lymphatique, ovaires, voies rénales), n'engendrant pas d'augmentation globale du risque de survenue de tumeur associé à la dapagliflozine. Le risque accru/diminué n'était statistiquement significatif dans aucun système d'organes. Compte tenu de l'absence de cas de tumeur dans les études non cliniques ainsi que le délai court entre la première exposition au médicament et le diagnostic des tumeurs, une relation causale est considérée comme peu probable. Puisque le déséquilibre numérique des tumeurs du sein, de la vessie et de la prostate doit être considéré avec attention, il sera plus amplement investigué dans les études post-commercialisation.

Population spécifique

Patients âgés (\geq 65 ans)

Chez les patients de \geq 65 ans, des effets indésirables liés à une atteinte ou insuffisance rénale ont été rapportés chez 7,7 % des patients traités par dapagliflozine et 3,8 % des patients traités par placebo (voir rubrique 4.4). L'effet indésirable lié à la fonction rénale le plus fréquemment rapporté était l'élévation de la créatininémie. La majorité de ces effets ont été transitoires et réversibles. Chez les patients de \geq 65 ans, les effets indésirables liés à la déplétion volémique les plus fréquemment rapportés comme l'hypotension, ont été observés chez 1,7 % et 0,8 % des patients traités par dapagliflozine et par placebo respectivement (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

La dapagliflozine n'a pas montré de toxicité chez les sujets sains pour des doses orales uniques jusqu'à 500 mg (soit 50 fois la dose maximale recommandée chez l'homme). Ces sujets présentaient des taux de glucose détectables dans l'urine pendant une durée dose-dépendante (au moins 5 jours pour la dose de

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

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, autres médicaments hypoglycémifiants, à l'exclusion des insulines, code ATC : A10BX09

Mécanisme d'action

La dapagliflozine est un inhibiteur très puissant (K_i : 0,55 nM), sélectif et réversible du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2).

Le SGLT2 est exprimé sélectivement dans le rein, sans expression détectée dans plus de 70 autres tissus incluant le foie, le muscle squelettique, le tissu adipeux, le sein, la vessie et le cerveau. Le SGLT2 est le principal transporteur chargé de la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire vers la circulation. La réabsorption du glucose filtré se poursuit malgré la présence d'hyperglycémie dans le diabète de type 2. La dapagliflozine améliore la glycémie à jeun et postprandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose et en favorisant ainsi son excrétion urinaire. Cette excrétion du glucose (effet glycosurique) est observée après la première dose, reste effective durant l'intervalle posologique de 24 heures et se poursuit pendant la durée du traitement. La quantité de glucose éliminée par le rein via ce mécanisme dépend de la glycémie et du TFG. La dapagliflozine n'affecte pas la production endogène normale du glucose en réponse à l'hypoglycémie. La dapagliflozine agit indépendamment de la sécrétion et de l'action de l'insuline. Une amélioration du modèle d'homéostasie pour l'évaluation de la fonction des cellules bêta (HOMA cellules bêta) a été observée dans les études cliniques avec Forxiga.

L'excrétion urinaire du glucose (glycosurie) induite par la dapagliflozine est associée à une perte de calories et de poids. L'inhibition du co-transport du glucose et du sodium par la dapagliflozine est également associée à une légère diurèse ainsi qu'à une natriurèse transitoire.

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

Effets pharmacodynamiques

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

Cette excrétion urinaire du glucose associée à la dapagliflozine entraîne également une diurèse osmotique ainsi qu'une augmentation du volume urinaire chez les patients présentant un diabète de type 2. L'augmentation du volume urinaire chez les patients atteints de diabète de type 2 traités par

dapagliflozine 10 mg était maintenue à 12 semaines et s'élevait à environ 375 ml/jour. L'augmentation du volume urinaire était associée à une augmentation légère et transitoire de l'excrétion urinaire du sodium, elle-même non liée à une évolution de la concentration de sodium sérique.

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

Efficacité et sécurité clinique

Treize essais cliniques contrôlés, randomisés et en double aveugle ont été réalisés chez 6 362 patients diabétiques de type 2 afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Forxiga ; 4 273 d'entre eux étaient traités par dapagliflozine. Douze études avaient une période de traitement de 24 semaines, 8 ont été prolongées de 24 à 80 semaines (pour une durée totale de 104 semaines), et une étude a duré 52 semaines avec des périodes d'extension de 52 semaines et de 104 semaines (durée totale de l'étude de 208 semaines). La durée moyenne des cas de diabète était comprise entre 1,4 et 16,9 ans. Cinquante-deux pour cent (52 %) des patients avaient une insuffisance rénale légère et 11 % une insuffisance rénale modérée. Cinquante-et-un pour cent (51 %) des patients étaient des hommes, 84% étaient d'origine caucasienne, 9 % étaient d'origine asiatique, 3 % étaient d'origine afro-américaine et 4 % étaient issus d'autres groupes ethniques. Quatre-vingts pour cent (80 %) des patients présentaient un indice de masse corporelle (IMC) \geq 27. Par ailleurs, deux études contrôlées versus placebo de 12 semaines ont été conduites chez des patients présentant un diabète de type 2 et une hypertension insuffisamment contrôlés.

Contrôle glycémique

Monothérapie

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

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

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

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

(IC 95 %)

(-2,20, 0,25)

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

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

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

* Valeur $p < 0,0001$ versus placebo

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

Association thérapeutique

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

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

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

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

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

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

^dNon infériorité versus l'association glipizide + metformine

* Valeur $p < 0,0001$

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

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

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

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

¹ Metformine ≥ 1 500 mg/jour ; ² sitagliptine 100 mg/jour

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

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

^c Moyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale

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

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

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

Association thérapeutique

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

¹Glimépiride 4 mg/jour; ²Metformine (formulation immédiate ou à libération prolongée) ≥1500 mg/jour plus un sulfamide hypoglycémiant à la dose maximale tolérée, qui doit être au moins la moitié de la dose maximale, reçus pendant au moins 8 semaines avant l'inclusion.

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

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

^cMoyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale

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

^eLRM: Analyse de mesures répétées en longitudinale

* p-value < 0.0001 versus placebo + médicaments hypoglycémiant oraux

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

Paramètre	Dapagliflozine 10 mg + Insuline	Placebo + Insuline
	± hypoglycémiant oraux ²	± hypoglycémiant oraux ²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Valeur initiale (moyenne)	8,58	8,46
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-0,90	-0,30
Différence par rapport au placebo ^c	-0,60*	
(IC 95 %)	(-0,74, -0,45)	
Poids corporel (kg)		
Valeur initiale (moyenne)	94,63	94,21
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-1,67	0,02
Différence par rapport au placebo ^c	-1,68*	

(IC 95 %)	(-2,19, -1,18)	
Dose quotidienne moyenne d'insuline (UI)¹		
Valeur initiale (moyenne)	77,96	73,96
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-1,16	5,08
Différence par rapport au placebo ^c	-6,23*	
(IC 95 %)	(-8,84, -3,63)	
Patients avec une dose quotidienne moyenne d'insuline réduite d'au moins 10 % (%)	19,7**	11,0

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

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

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

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

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

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

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

Glycémie à jeun

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

Glycémie postprandiale

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

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

Poids corporel

La prise de dapagliflozine 10 mg en association à la metformine, au glimépiride, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, à la sitagliptine (avec ou sans metformine) ou à l'insuline a entraîné une réduction statistiquement significative du poids corporel à 24 semaines ($p < 0,0001$, tableaux 4 et 5). Ces effets ont été maintenus lors des essais à long terme. A la semaine 48, la différence entre la dapagliflozine en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine) comparée au placebo était de -2,22 kg. A la semaine 102, la différence entre la dapagliflozine et le placebo, associée à la metformine ou associée à l'insuline, était, respectivement, de -2,14 et -2,88 kg.

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

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

Pression artérielle

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

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

Tolérance cardiovasculaire

Une méta-analyse des événements cardiovasculaires dans le programme de développement clinique a été réalisée. Dans le programme de développement clinique, 34,4 % des patients présentaient des antécédents de maladies cardiovasculaires (à l'exclusion de l'hypertension) en début d'étude et 67,9 % avaient une hypertension. Les événements cardiovasculaires ont été évalués par un comité indépendant. Le critère d'évaluation principal était le délai d'apparition du premier des événements suivants : décès cardiovasculaire, AVC, infarctus du myocarde (IM) ou hospitalisation pour angor instable. Les premiers épisodes de ces événements sont survenus à un taux de 1,62 % par patient-année chez les patients traités par la dapagliflozine et de 2,06 % par patient-année chez les patients ayant reçu le comparateur. Le risque relatif entre la dapagliflozine et le comparateur était de 0,79 (intervalle de confiance [IC] 95 % : 0,58 ; 1,07), indiquant que dans cette analyse Forxiga n'est pas associé à une augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2. Les décès cardiovasculaires, IM et accidents vasculaires cérébraux ont été observés avec un risque relatif de 0,77 (95 % IC : 0,54, 1,10).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Insuffisance rénale modérée (TFGe ≥ 30 à < 60 ml/min/1,73 m²)

L'efficacité de dapagliflozine a également fait l'objet d'une évaluation distincte au cours d'une étude dédiée à des patients diabétiques atteints d'une insuffisance rénale modérée (252 patients avec un TFGe moyen de 45 ml/min/1,73 m²). La variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales à 24 semaines a été de -0,44 % et -0,33 %, pour dapagliflozine 10 mg et le placebo respectivement.

Patients avec une valeur initiale Hb1Ac ≥ 9 %

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

Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la dapagliflozine pour le traitement du diabète de type 2 au sein d'un ou plusieurs

sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

Linéarité

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

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

À l'état d'équilibre (dose quotidienne unique de 20 mg de la dapagliflozine pendant 7 jours), les patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (déterminée par la clairance plasmatique du iohexol) présentaient une exposition systémique moyenne à la dapagliflozine supérieure de 32 %, 60 % et 87 %, respectivement, à celle des diabétiques de type 2 ayant une fonction rénale normale. L'excrétion urinaire du glucose à 24 heures à l'état d'équilibre dépendait fortement de la fonction rénale. Les patients atteints d'un diabète de type 2 et présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ont ainsi respectivement éliminé 85, 52, 18 et 11 g de glucose/jour. L'impact de l'hémodialyse sur l'exposition à la dapagliflozine n'est pas connu.

Insuffisance hépatique

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

significatives. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe Child-Pugh C), les valeurs C_{\max} et ASC moyennes de la dapagliflozine étaient supérieures de 40 % et 67 %, respectivement, à celles des témoins sains.

Patients âgés (≥ 65 ans)

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

Population pédiatrique

La pharmacocinétique dans la population pédiatrique n'a pas été étudiée.

Sexe

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

Origine ethnique

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

Poids corporel

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement

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

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

Lors d'une étude distincte du développement pré et postnatal, des rates ont été traitées à compter du jour 6 de gestation jusqu'au jour postnatal 21. Il en résulte que les petits ont été exposés indirectement *in utero* et tout au long de l'allaitement. (Une étude satellite a été menée pour évaluer l'exposition à la dapagliflozine dans le lait et chez les petits). Une incidence ou une sévérité accrue des dilatations rénales pelviennes chez les descendants adultes des mères traitées a été observée, mais uniquement à la plus forte dose testée (les expositions correspondantes des mères et des petits à la dapagliflozine étaient, respectivement, 1 415 fois et 137 fois supérieures aux valeurs obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme). La toxicité additionnelle pour les fonctions de développement était limitée à une perte de

pois dose-dépendante chez les petits et n'a été observée qu'à des doses ≥ 15 mg/kg/jour. Elle était associée à une exposition ≥ 29 fois, par rapport aux valeurs obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme. La toxicité maternelle était uniquement évidente à la plus forte dose testée et se limitait à des pertes de poids et d'appétit temporaires. La dose sans effet nocif observé (NOEL) concernant la toxicité pour les fonctions de développement, autrement dit la plus faible dose testée, était associée à une exposition maternelle systémique environ 19 fois supérieure à la valeur obtenue à la dose maximale recommandée chez l'homme.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E460i)

Lactose anhydre

Crospovidone (E1201)

Dioxyde de silicium (E551)

Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Alcool polyvinylique (E1203)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 3350

Talc (E553b)

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

Plaquette thermoformée alu/alu

Présentations de 14, 28 et 98 comprimés pelliculés dans des plaquettes thermoformées calendaires non perforées

Présentations de 30 x 1 et 90 x 1 comprimés pelliculés dans des plaquettes thermoformées unitaires perforées

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

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

EU/1/12/795/006 14 comprimés pelliculés
EU/1/12/795/007 28 comprimés pelliculés
EU/1/12/795/008 98 comprimés pelliculés
EU/1/12/795/009 30 x 1 (unidose) comprimés pelliculés
EU/1/12/795/010 90 x 1 (unidose) comprimés pelliculés

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

12 Novembre 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS ET RESTRICTION EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsable de la libération des lots

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Allemagne

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK 10 2NA
Royaume-Uni

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Italie

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001 / 83 / CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR .

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception des nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR 5 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés
dapagliflozine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 x 1 comprimés pelliculés
90 x 1 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/12/795/001 14 comprimés pelliculés
EU/1/12/795/002 28 comprimés pelliculés
EU/1/12/795/003 98 comprimés pelliculés
EU/1/12/795/004 30 x 1 (unidose) comprimés pelliculés
EU/1/12/795/005 90 x 1 (unidose) comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

forxiga 5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR 10 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés
dapagliflozine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 x 1 comprimés pelliculés
90 x 1 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/12/795/006 14 comprimés pelliculés
EU/1/12/795/007 28 comprimés pelliculés
EU/1/12/795/008 98 comprimés pelliculés
EU/1/12/795/009 30 x 1 (unidose) comprimés pelliculés
EU/1/12/795/010 90 x 1 (unidose) comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

forxiga 10 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES
PLAQUETTES UNITAIRES PERFOREES 5 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Forxiga 5 mg, comprimés
dapagliflozine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES
PLAQUETTES UNITAIRES PERFOREES 10 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Forxiga 10 mg, comprimés
dapagliflozine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES
PLAQUETTES THERMOFORMEES CALENDAIRES NON PERFOREES 5 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Forxiga 5 mg, comprimés
dapagliflozine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Lundi Mardi Mercredi Jeudi Vendredi Samedi Dimanche

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES
PLAQUETTES THERMOFORMEES CALENDAIRES NON PERFOREES 10 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Forxiga 10 mg, comprimés
dapagliflozine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Lundi Mardi Mercredi Jeudi Vendredi Samedi Dimanche

B. NOTICE

Notice : information du patient

Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés dapagliflozine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Forxiga et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Forxiga
3. Comment prendre Forxiga
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Forxiga
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Forxiga et dans quel cas est-il utilisé

Forxiga contient une substance active appelée dapagliflozine. Il appartient à un groupe de médicaments appelés « antidiabétiques oraux ».

- Ce sont des médicaments à prendre par voie orale pour lutter contre le diabète.
- Ils font baisser la quantité de sucre (glucose) dans votre sang.

Forxiga est utilisé chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) pour traiter un type de diabète appelé « diabète de type 2 », qui se développe généralement avec l'âge. Si vous avez un diabète de type 2, votre pancréas ne sécrète pas assez d'insuline ou votre organisme n'est pas en mesure d'utiliser l'insuline qu'il produit. Ceci induit un niveau élevé de sucre dans votre sang. L'action de Forxiga est d'éliminer l'excès de sucre de votre organisme par les urines.

- Forxiga est utilisé si différents traitements antidiabétiques, un régime et de l'exercice ne suffisent pas à contrôler votre diabète.
- Votre médecin peut vous demander de prendre Forxiga seul si vous êtes intolérant à la metformine ou en complément d'autres médicaments pour traiter votre diabète. Il peut s'agir d'un autre médicament par voie orale et/ou d'insuline administrée par injection.

Il est important de continuer à suivre les conseils que votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien vous a donnés en termes de régime alimentaire et d'exercice.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Forxiga

Ne prenez jamais Forxiga :

- si vous êtes allergique à la dapagliflozine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Forxiga, au cours du traitement :

- si vous avez un « diabète de type 1 ». Ce type de diabète se déclare généralement quand vous êtes jeune et votre organisme ne produit pas suffisamment d'insuline.
- Si vous développez une perte de poids rapide, des nausées ou des vomissements, une douleur au niveau de l'estomac, une soif intense, une respiration rapide et profonde, une confusion, une somnolence ou une fatigue inhabituelle, une haleine sucrée, un goût sucré ou métallique dans la bouche ou une modification de l'odeur de vos urines ou de votre transpiration, contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche. Ces symptômes peuvent être un signe « d'acidocétose diabétique », un problème que vous pouvez avoir avec le diabète si le taux de « corps cétoniques » dans vos urines ou votre sang a augmenté dans les examens. Le risque de développer une acidocétose diabétique peut être augmenté lors de jeûnes prolongés, une consommation excessive d'alcool, une déshydratation, des réductions soudaines des doses d'insuline ou un besoin plus élevé en insuline en raison d'une intervention chirurgicale majeure ou d'une maladie grave.
- si vous avez des troubles rénaux. Votre médecin peut vous demander de changer de traitement.
- si vous avez des troubles hépatiques. Votre médecin peut commencer à une faible dose.
- si vous avez des antécédents de maladie cardiaque grave ou si vous avez eu un accident vasculaire cérébral.
- si vous prenez des médicaments pour baisser la tension artérielle (anti-hypertenseurs) et avez un antécédent de tension artérielle basse (hypotension). Vous trouverez plus d'informations plus bas dans la rubrique **Autres médicaments et Forxiga**.
- si vous avez des taux de glucose très élevés dans votre sang qui pourraient vous déshydrater (perte excessive de liquide corporel). Les signes éventuels de déshydratation sont énumérés au début de la rubrique 4 intitulée « Effets indésirables éventuels ». Prévenez votre médecin avant de débuter Forxiga si vous avez un de ces signes.
- si vous avez ou présentez des nausées (envie de vomir), des vomissements, de la fièvre ou si vous n'êtes pas en état de boire ou manger. Ces situations peuvent causer une déshydratation. Votre médecin peut vous demander d'arrêter de prendre Forxiga jusqu'à ce que votre état permette d'éviter une déshydratation.
- si vous avez régulièrement des infections urinaires.
- si vous avez 75 ans ou plus, vous ne devez pas prendre Forxiga.
- si vous prenez un autre médicament pour le diabète contenant de la pioglitazone vous ne devez pas débuter Forxiga.
- si vous avez une augmentation du nombre de globules rouges dans votre sang apparaissant dans vos analyses.

Si l'une des situations mentionnées ci-dessus s'applique à votre situation (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien avant de prendre Forxiga.

Contrôle de la fonction rénale

Vos reins doivent être contrôlés avant le début et en cours de traitement par ce médicament.

Glucose urinaire

En raison du mode d'action de Forxiga, le test de sucre dans vos urines sera positif en étant sous ce médicament.

Enfants et adolescents

Forxiga n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans car il n'a pas fait l'objet d'études dans cette tranche d'âge.

Prise d'autres médicaments

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Avertissez votre médecin dans les cas suivants :

- si vous prenez un médicament utilisé pour éliminer l'eau de votre organisme (diurétique). Les risques de pertes hydriques (de déshydratation) peuvent être plus importants. Votre médecin peut arrêter Forxiga. Les signes éventuels de pertes hydriques excessives sont énumérés au début de la rubrique 4 intitulée « Effets indésirables éventuels ».
- si vous prenez d'autres traitements qui font baisser la quantité de sucre dans votre sang comme l'insuline ou un médicament de type « sulfamide hypoglycémiant ». Votre médecin peut envisager de réduire la dose de ces autres médicaments afin de vous éviter de tomber en hypoglycémie (faible taux de sucre dans votre sang).

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez que vous êtes peut-être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Vous devez arrêter de prendre ce médicament si vous êtes enceinte puisqu'il n'est pas recommandé durant le deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Adressez-vous à votre médecin pour connaître le meilleur moyen de contrôler votre glycémie pendant votre grossesse.

Si vous souhaitez allaiter, prévenez votre médecin que vous prenez ce médicament. On ignore si ce médicament est diffusé dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Forxiga n'a pas ou a une influence négligeable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. La prise de ce médicament avec d'autres médicaments appelés sulfamide ou avec l'insuline peut entraîner un taux de sucre bas (hypoglycémie) qui peut provoquer des symptômes comme des tremblements, des suees et des troubles de la vision et peut affecter votre aptitude à conduire et à utiliser des machines. Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de véhicule ou machine si vous avez des étourdissements en prenant Forxiga.

Forxiga contient du lactose

Forxiga contient du lactose (sucre du lait). Si votre médecin vous a dit que vous étiez intolérant à certains sucres, adressez-vous à lui avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Forxiga

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.

Quelle dose prendre

- La dose recommandée est un comprimé de 10 mg par jour.
- Votre médecin peut commencer par une dose de 5 mg si vous avez un problème hépatique.
- Votre médecin vous prescrira le dosage qui vous convient.

Prise du médicament

- Avalez le comprimé entier avec un demi-verre d'eau.
- Vous pouvez le prendre indifféremment au cours ou en dehors des repas.
- Vous pouvez prendre le comprimé à n'importe quel moment de la journée. Il est toutefois conseillé de le prendre à heure fixe chaque jour. Vous éviterez ainsi de l'oublier.

Votre médecin peut vous prescrire Forxiga en complément d'autre(s) traitement(s) afin de faire baisser la quantité de sucre dans votre sang. Il peut s'agir d'un(de) médicament(s) par voie orale ou d'insuline administrée par injection. N'oubliez pas de prendre cet(ces) autre(s) traitement(s) prescrit(s) par votre médecin. Vous aurez ainsi de meilleures chances de voir votre état de santé s'améliorer.

Régime alimentaire et exercice

Vous devez poursuivre votre régime et faire de l'exercice pour contrôler votre diabète, même si vous prenez ce médicament. Il est donc important de continuer à suivre les conseils que votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère vous a donnés en termes de régime alimentaire et d'exercice. En particulier, si vous suivez un régime amaigrissant pour diabétiques, ne l'interrompez pas sous Forxiga.

Si vous avez pris plus de Forxiga que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés de Forxiga que vous n'auriez dû, consultez un médecin ou rendez-vous à l'hôpital immédiatement. Emmenez la boîte de médicaments avec vous.

Si vous oubliez de prendre Forxiga

La marche à suivre en cas d'oubli d'un comprimé dépend du délai d'attente avant la prochaine dose.

- S'il reste 12 heures ou plus avant la prochaine dose, prenez une dose de Forxiga dès que vous constatez l'oubli. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- S'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double de Forxiga pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Forxiga

N'interrompez pas le traitement par Forxiga sans en avoir parlé au préalable à votre médecin. Sans cela, votre glycémie pourrait augmenter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez de prendre Forxiga et consultez un médecin dès que possible si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants :

- pertes hydriques excessives (déshydratation), vues peu fréquemment.

Voici les signes de déshydratation :

- bouche très sèche ou collante, sensation de soif intense,
- très grande fatigue voire somnolence,
- difficulté ou impossibilité d'uriner (miction),
- rythme cardiaque rapide.

- infection urinaire, vues fréquemment.

Voici les signes d'une infection urinaire grave :

- fièvre et/ou frissons,
- sensation de brûlure à la miction (lorsque vous urinez),
- douleurs au dos ou aux côtés.

Bien qu'il s'agisse d'un phénomène peu fréquent, si vous observez du sang dans vos urines, avertissez immédiatement votre médecin.

Contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

- Acidocétose diabétique, vue rarement (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)

Les signes d'acidocétose diabétique sont (voir également la rubrique 2 Avertissements et précautions):

- Augmentation du taux de « corps cétoniques » dans vos urines ou votre sang
- Perte rapide de poids
- Sensation de nausée ou vomissement
- Douleur au niveau l'estomac
- Soif intense
- Respiration rapide et profonde
- Confusion
- Somnolence ou fatigue inhabituelle

- Une odeur sucrée de votre haleine, un goût sucré ou un goût métallique dans votre bouche ou une odeur anormale de votre urine ou de votre transpiration

Ceci peut survenir indépendamment du taux de sucre dans votre sang. Le médecin peut décider d'arrêter temporairement ou définitivement votre traitement par Forxiga.

Contactez votre médecin dès que possible si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- hypoglycémie (faible taux de sucre dans votre sang), si ce médicament est pris en complément d'un sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline

Voici les signes de l'hypoglycémie :

- tremblements, transpiration, très grande anxiété, rythme cardiaque rapide,
- sensation de faim, maux de tête, modification de la vision,
- changement d'humeur ou sentiment de confusion.

Votre médecin vous indiquera comment traiter l'hypoglycémie et comment réagir si vous ressentez l'un des signes mentionnés ci-dessus.

Autres effets indésirables dus à la prise de Forxiga :

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- infection génitale (candidose) du pénis ou du vagin (les signes peuvent inclure irritation, démangeaisons, sécrétion ou odeur inhabituelles),
- douleurs dorsales,
- miction plus importante que d'habitude (plus d'urine) ou besoin plus fréquent d'uriner,
- modification du taux de cholestérol ou de graisses dans votre sang (visible aux analyses),
- modification du taux de globules rouges dans votre sang (visible aux analyses).
- sensations vertigineuses

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- soif,
- constipation,
- réveils nocturnes pour uriner,
- sécheresse de la bouche
- perte de poids
- modification des analyses de sang (par exemple créatinine ou urée).
- diminution de la fonction rénale

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Forxiga

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée ou l'emballage après la mention EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Forxiga

- La substance active est la dapagliflozine
Chaque comprimé pelliculé de Forxiga 5 mg contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine.
Chaque comprimé pelliculé de Forxiga 10 mg contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine.
- Les autres composants sont :
 - noyau du comprimé : cellulose microcristalline (E460i), lactose anhydre (voir rubrique 2 intitulée « Forxiga contient du lactose »), crospovidone (E1201), dioxyde de silicium (E551), stéarate de magnésium (E470b),
 - pelliculage : alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172).

Qu'est-ce que Forxiga et contenu de l'emballage extérieur

- Les comprimés pelliculés de Forxiga 5 mg sont jaunes et ronds avec un diamètre de 0,7 cm. Ils portent l'inscription « 5 » gravée sur une face et « 1427 » sur l'autre.
- Les comprimés pelliculés de Forxiga 10 mg sont jaunes et en forme de losange approximativement 1,1 x 0,8 cm de diagonale. Ils portent l'inscription « 10 » gravée sur une face et « 1428 » sur l'autre.

Les comprimés de Forxiga 5 mg et de Forxiga 10 mg sont disponibles en plaquettes aluminium thermoformées calendaires non perforées de 14, 28 ou 98 comprimés pelliculés et en plaquettes aluminium thermoformées unitaires perforées de 30 x 1 ou 90 x 1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Allemagne

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
SK 10 2NA
Royaume-Uni

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.