

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES 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. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Synjardy 5 mg/850 mg comprimés pelliculés  
Synjardy 5 mg/1000 mg comprimés pelliculés  
Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimés pelliculés  
Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Synjardy 5 mg/850 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 5 mg d'empagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

### Synjardy 5 mg/1000 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 5 mg d'empagliflozine et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

### Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 12,5 mg d'empagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

### Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 12,5 mg d'empagliflozine et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

### Synjardy 5 mg/850 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés blanc jaunâtre, ovales, biconvexes portant la mention gravée « S5 » et le logo de Boehringer Ingelheim sur une face et la mention gravée « 850 » sur l'autre face (longueur du comprimé : 19,2 mm, largeur du comprimé : 9,4 mm).

### Synjardy 5 mg/1000 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés jaune brunâtre, ovales, biconvexes portant la mention gravée « S5 » et le logo de Boehringer Ingelheim sur une face et la mention gravée « 1000 » sur l'autre face (longueur du comprimé : 21,1 mm, largeur du comprimé : 9,7 mm).

### Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés blanc rosâtre, ovales, biconvexes portant la mention gravée « S12 » et le logo de Boehringer Ingelheim sur une face et la mention gravée « 850 » sur l'autre face (longueur du comprimé : 19,2 mm, largeur du comprimé : 9,4 mm).

### Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés violet brunâtre foncé, ovales, biconvexes portant la mention gravée « S12 » et le logo de Boehringer Ingelheim sur une face et la mention gravée « 1000 » sur l'autre face (longueur du comprimé : 21,1 mm, largeur du comprimé : 9,7 mm).

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Synjardy est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée
- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine et ces médicaments antidiabétiques
- chez les patients déjà traités par l'association d'empagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés.

Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

*Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG  $\geq$  90 ml/min)*

La dose recommandée est d'un comprimé deux fois par jour. La posologie doit être adaptée au patient en fonction de son traitement actuel, de son efficacité et de sa tolérance avec une dose quotidienne recommandée de 10 mg ou 25 mg d'empagliflozine, sans dépasser la dose quotidienne maximale recommandée de metformine.

*Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine (soit seule ou en association avec d'autres médicaments antidiabétiques)*

Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule ou en association avec d'autres médicaments antidiabétiques, la dose initiale recommandée de Synjardy doit apporter 5 mg d'empagliflozine deux fois par jour (dose quotidienne de 10 mg) et la metformine à la posologie déjà prise par le patient. Chez les patients qui tolèrent une dose quotidienne totale de 10 mg d'empagliflozine et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose quotidienne totale peut être augmentée à 25 mg d'empagliflozine.

Lorsque Synjardy est associé à un sulfamide hypoglycémiant et/ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant et/ou de l'insuline peut être nécessaire pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.5 et 4.8).

*Chez les patients traités par empagliflozine et metformine sous forme de comprimés séparés (substitution)*

Les patients qui prenaient des comprimés séparés d'empagliflozine (dose quotidienne totale de 10 mg ou 25 mg) et de metformine, doivent recevoir la même dose quotidienne d'empagliflozine et de metformine que celle déjà prise ou la dose thérapeutique appropriée la plus proche de metformine, en passant sous Synjardy.

Pour permettre les différentes posologies de metformine, Synjardy est disponible aux dosages de 5 mg d'empagliflozine plus 850 mg de chlorhydrate de metformine, 5 mg d'empagliflozine plus 1000 mg de chlorhydrate de metformine, 12,5 mg d'empagliflozine plus 850 mg de chlorhydrate de metformine et 12,5 mg d'empagliflozine plus 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

#### Populations particulières

##### *Insuffisants rénaux*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère. Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.

Si aucun dosage adéquat de Synjardy n'est disponible, les composants individuels doivent être utilisés

à la place de l'association fixe.

Tableau 1 : Posologie pour les patients insuffisants rénaux

DFG ml/min	Metformine	Empagliflozine
60-89	La dose journalière maximale est de 3 000 mg Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.	La dose journalière maximale est de 25 mg.
45-59	La dose journalière maximale est de 2 000 mg La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	L'empagliflozine ne doit pas être instaurée. La dose doit être ajustée ou maintenue à une dose journalière maximale de 10 mg.
30-44	La dose journalière maximale est de 1 000 mg La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	L'empagliflozine n'est pas recommandée.
<30	La metformine est contre-indiquée	L'empagliflozine n'est pas recommandée.

#### *Insuffisants hépatiques*

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

#### *Patients âgés*

En raison de son mécanisme d'action, une diminution de la fonction rénale entraîne une baisse d'efficacité de l'empagliflozine sur la glycémie. La metformine étant éliminée par voie rénale et les patients âgés étant plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, Synjardy doit être administré avec prudence chez ces patients. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les patients âgés (voir rubriques 4.3 et 4.4). Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir les rubriques 4.4 et 4.8). En raison de l'expérience clinique limitée avec l'empagliflozine chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'instauration de ce traitement n'est pas recommandée dans cette population (voir rubrique 4.4).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Synjardy chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Synjardy doit être administré deux fois par jour au moment des repas pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine. Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire avec une répartition adéquate de l'apport glucidique au cours de la journée. Les patients en surpoids doivent poursuivre leur régime hypocalorique.

Si le patient oublie de prendre son comprimé, il doit le prendre dès qu'il s'en rend compte. Cependant, il ne doit pas prendre deux comprimés en une prise. Dans ce cas, le comprimé oublié ne doit pas être pris.

#### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose. diabétique).

- Précoma diabétique.
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection sévère, choc.
- Maladie pouvant provoquer une hypoxie tissulaire (en particulier une maladie aiguë ou une aggravation d'une maladie chronique), telle que : insuffisance cardiaque décompensée, insuffisance respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.
- Insuffisance hépatique, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme (voir rubrique 4.5).

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Générales

Synjardy ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1.

##### Acidocétose diabétique

De rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), y compris des cas pouvant engager le pronostic vital, ont été décrits dans les études cliniques et après la commercialisation du médicament chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT-2, y compris l'empagliflozine. Dans un certain nombre de cas, la symptomatologie était atypique avec des glycémies seulement modérément augmentées, inférieures à 14 mmol/l (250 mg/dl). On ignore si une acidocétose diabétique est plus probable de survenir avec des doses plus élevées d'empagliflozine.

Le risque d'acidocétose diabétique doit être envisagé en présence de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif excessive, difficultés à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. L'acidocétose doit être immédiatement recherchée chez les patients en cas de survenue de ces symptômes, indépendamment de la glycémie.

Si une acidocétose diabétique est suspectée ou diagnostiquée chez un patient, le traitement par empagliflozine doit être immédiatement arrêté.

Le traitement doit être arrêté chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales majeures ou des maladies aiguës graves. Dans ces deux situations, le traitement par empagliflozine peut être repris après stabilisation de l'état de santé du patient.

Avant de débiter un traitement par empagliflozine, les antécédents du patient pouvant prédisposer à l'acidocétose doivent être pris en considération.

Les patients susceptibles de présenter un risque accru d'acidocétose diabétique incluent les patients avec un faible capital de cellules bêta fonctionnelles (par exemple, des patients ayant un diabète de type 2, avec un faible taux de peptide C, ayant un diabète auto-immun de l'adulte [LADA] ou des antécédents de pancréatite), les patients avec des affections entraînant une diminution de la prise alimentaire ou une déshydratation sévère, les patients chez qui les doses d'insuline ont été réduites et ceux dont les besoins en insuline sont accrus en raison d'une maladie aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'une consommation excessive d'alcool. Chez ces patients, les inhibiteurs du SGLT-2 doivent être utilisés avec prudence.

La reprise d'un traitement par un inhibiteur du SGLT-2 chez des patients pour lesquels un antécédent d'acidocétose diabétique est survenu en cours de traitement par inhibiteur du SGLT-2, n'est pas recommandée à moins qu'un autre facteur déclenchant ait pu être clairement identifié et corrigé.

La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les patients diabétiques de type 1 n'ont pas été établies et l'empagliflozine ne doit pas être utilisée pour traiter des patients diabétiques de type 1. Les données limitées issues des études suggèrent que l'acidocétose diabétique survient plus souvent quand des patients diabétiques de type 1 sont traités par un inhibiteur du SGLT-2.

### Acidose lactique

L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.

Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de metformine et immédiatement consulter un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin ( $< 7,35$ ), une augmentation du taux de lactates plasmatiques ( $> 5$  mmol/l) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

### Administration d'un produit de contraste iodé

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, voir rubriques 4.2 et 4.5.

### Insuffisance rénale

Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite (voir rubrique 4.2). Synjardy est contre-indiqué chez les patients avec un DFG  $< 30$  mL/min et doit être temporairement interrompu dans des situations pouvant altérer la fonction rénale (voir rubrique 4.3).

### Fonction cardiaque

Les patients qui souffrent d'une insuffisance cardiaque sont plus à risque de présenter une hypoxie et une insuffisance rénale. Chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque chronique stable, Synjardy peut être utilisé moyennant un contrôle régulier des fonctions cardiaque et rénale. Pour les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque aiguë et instable, Synjardy est contre-indiqué en raison de la metformine (voir rubrique 4.3).

### Atteinte hépatique

Des cas d'atteinte hépatique ont été rapportés avec l'empagliflozine au cours des essais cliniques. Il n'a pas été établi de lien de causalité entre l'empagliflozine et l'atteinte hépatique.

### Interventions chirurgicales

La metformine doit être interrompue au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après

l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

### Risque d'hypovolémie

Du fait du mécanisme d'action des inhibiteurs du SGLT2, la diurèse osmotique qui accompagne la glycosurie thérapeutique peut entraîner une légère diminution de la pression artérielle (voir rubrique 5.1). Par conséquent, une attention particulière devra être portée aux patients pour lesquels une baisse de la pression artérielle induite par l'empagliflozine peut représenter un risque, tels que les patients présentant une maladie cardiovasculaire avérée, les patients sous traitement antihypertenseur avec des antécédents d'hypotension ou les patients âgés de 75 ans et plus.

Dans le cas d'affections pouvant entraîner une perte hydrique (par ex. les maladies gastro-intestinales), une surveillance attentive de la volémie (par ex. examen physique, mesures de la pression artérielle, analyses biologiques incluant l'hématocrite) et des électrolytes est recommandée chez les patients recevant Synjardy. L'interruption temporaire du traitement par Synjardy doit être envisagée jusqu'à ce que la perte hydrique soit corrigée.

### Infections urinaires

Dans un ensemble d'études en double insu, contrôlées contre placebo, d'une durée de 18 à 24 semaines, la fréquence globale d'infections des voies urinaires rapportées comme événement indésirable était plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg associée à la metformine que chez les patients sous placebo ou traités par empagliflozine 25 mg associée à la metformine (voir rubrique 4.8). Les infections des voies urinaires avec des complications (incluant des infections urinaires graves, pyélonéphrite ou urosepsie) sont survenues à une fréquence similaire chez les patients traités par empagliflozine et chez les patients sous placebo. Cependant, une interruption temporaire du traitement doit être envisagée chez les patients souffrant d'une infection des voies urinaires avec des complications.

### Amputations des membres inférieurs

Une augmentation du nombre de cas d'amputation des membres inférieurs (principalement d'un orteil) a été observée au cours d'études cliniques à long terme actuellement menées avec un autre inhibiteur du SGLT2. On ignore s'il s'agit d'un effet de classe. Comme pour tous les patients diabétiques, il est important de sensibiliser les patients sur l'importance des soins préventifs de routine pour les pieds.

### Augmentation de l'hématocrite

Une augmentation de l'hématocrite a été observée au cours du traitement avec l'empagliflozine (voir rubrique 4.8).

### Patients âgés

L'effet de l'empagliflozine sur l'élimination urinaire du glucose est associé à une diurèse osmotique, qui peut affecter l'état hydrique du patient. Les patients âgés de 75 ans et plus peuvent avoir un risque accru d'hypovolémie. Par conséquent, il faut particulièrement veiller au volume de leurs apports hydriques dans le cas d'une administration concomitante avec des médicaments qui peuvent entraîner une hypovolémie (par exemple, diurétiques, IEC). L'expérience clinique chez les patients âgés de 85 ans et plus est limitée. L'instauration du traitement dans cette population n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2).

### Insuffisance cardiaque

L'expérience est limitée chez les patients de classe NYHA I-II (classification de la New York Heart Association), et il n'y a pas d'expérience issue d'essais cliniques menés avec l'empagliflozine pour la classe NYHA III-IV. Au cours de l'étude EMPA-REG OUTCOME, 10,1 % des patients présentaient à

l'inclusion une insuffisance cardiaque. La réduction des décès de causes cardiovasculaires chez ces patients était cohérente avec la population globale de l'étude.

### Bilan urinaire

En raison de son mécanisme d'action, les patients sous Synjardy auront un test de dépistage du glucose urinaire positif.

## **4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Il n'a pas été observé de modifications significatives de la pharmacocinétique de l'empagliflozine ou de la metformine après l'administration concomitante de doses répétées chez des sujets sains.

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée pour Synjardy. Les informations suivantes reflètent les données disponibles pour chacune des substances actives.

### Empagliflozine

#### Interactions pharmacodynamiques

##### *Diurétiques*

Synjardy contenant de l'empagliflozine, il peut majorer l'effet diurétique des thiazidiques et des diurétiques de l'anse, et peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension (voir rubrique 4.4).

##### *Insuline et sécrétagogues de l'insuline*

L'insuline et les sécrétagogues de l'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, peuvent augmenter le risque d'hypoglycémie. Par conséquent, une réduction de la dose d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut être nécessaire pour diminuer le risque d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en association avec l'empagliflozine (voir rubriques 4.2 et 4.8).

#### Interactions pharmacocinétiques

##### *Effets des autres médicaments sur l'empagliflozine*

Les données *in vitro* suggèrent que la voie principale du métabolisme de l'empagliflozine chez l'homme est la glucuronidation par les uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransférases UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, et UGT2B7. L'empagliflozine est un substrat des transporteurs humains OAT3, OATP1B1 et OATP1B3, mais pas OAT1 et OCT2. L'empagliflozine est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (breast cancer resistance protein ou BCRP).

L'administration concomitante d'empagliflozine et de probénécide, un inhibiteur des enzymes UGT et de l'OAT3, a entraîné une augmentation de 26 % du pic de concentration plasmatique d'empagliflozine ( $C_{max}$ ) et une augmentation de 53 % de l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC). Ces variations n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

L'effet de l'induction des UGT sur l'empagliflozine n'a pas été étudié. Le traitement concomitant par des inducteurs connus des enzymes UGT doit être évité en raison d'un risque potentiel de diminution de l'efficacité.

Une étude d'interaction avec le gemfibrozil, un inhibiteur *in vitro* des transporteurs OAT3 et OATP1B1/1B3, a montré que la  $C_{max}$  de l'empagliflozine augmente de 15 % et l'ASC de 59 % suite à leur administration concomitante. Ces variations n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.



L'inhibition des transporteurs OATP1B1/1B3 par l'administration concomitante de rifampicine a entraîné une augmentation de 75 % de la  $C_{max}$  et une augmentation de 35 % de l'ASC de l'empagliflozine. Ces variations n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

L'exposition à l'empagliflozine était similaire avec ou sans administration concomitante de vérapamil, un inhibiteur de la P-gp, ce qui indique que l'inhibition de la P-gp n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'empagliflozine.

Les études d'interaction suggèrent que la pharmacocinétique de l'empagliflozine n'est pas influencée par l'administration concomitante de metformine, de glimépiride, de pioglitazone, de sitagliptine, de linagliptine, de warfarine, de vérapamil, de ramipril, de simvastatine, de torasémide ou d'hydrochlorothiazide.

#### *Effets de l'empagliflozine sur les autres médicaments*

D'après les études *in vitro*, l'empagliflozine n'inhibe pas, n'inactive pas et n'induit pas les isoformes du CYP450. L'empagliflozine n'inhibe pas UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, ou UGT2B7. Par conséquent, des interactions médicamenteuses, impliquant les principales isoformes du CYP450 et de l'UGT, entre l'empagliflozine et des substrats co-administrés de ces enzymes, sont considérées comme peu probables.

L'empagliflozine n'inhibe pas la P-gp aux doses thérapeutiques. Sur la base des études *in vitro*, il est considéré comme peu probable que l'empagliflozine entraîne des interactions avec des médicaments substrats de la P-gp. L'administration concomitante d'empagliflozine et de digoxine, un substrat de la P-gp, a entraîné une augmentation de 6 % de l'ASC et une augmentation de 14 % de la  $C_{max}$  de la digoxine. Ces variations n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

L'empagliflozine n'inhibe pas les transporteurs humains OAT3, OATP1B1 et OATP1B3 *in vitro* à des concentrations plasmatiques cliniquement significatives et, pour cette raison, les interactions médicamenteuses avec des substrats de ces transporteurs sont considérées comme peu probables.

Les études d'interaction menées chez des volontaires sains suggèrent que l'empagliflozine n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la metformine, du glimépiride, de la pioglitazone, de la sitagliptine, de la linagliptine, de la simvastatine, de la warfarine, du ramipril, de la digoxine, des diurétiques et des contraceptifs oraux.

#### Metformine

##### Utilisations concomitantes déconseillées

#### *Alcool*

Une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique.

#### *Médicaments cationiques*

Les agents cationiques, éliminés par sécrétion tubulaire rénale (par ex. la cimétidine), peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition pour les systèmes de transport tubulaire rénaux communs.

#### *Produits de contraste iodés*

La metformine doit être arrêtée avant, ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, voir rubriques 4.2 et 4.4.

#### Associations nécessitant des précautions d'emploi

Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en

association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.

Les glucocorticoïdes (systémiques et topiques), les bêta-2 agonistes et les diurétiques possèdent une activité hyperglycémiant intrinsèque. Il convient d'informer les patients et de contrôler plus fréquemment la glycémie, notamment en début de traitement par ce type de médicaments. Si nécessaire, la posologie de l'antihyperglycémiant doit être adaptée pendant le traitement par l'autre médicament et après son arrêt.

#### *Insuline et sécrétagogues de l'insuline*

L'insuline et les sécrétagogues de l'insuline, comme les sulfamides hypoglycémiant, peuvent augmenter le risque d'hypoglycémie. Par conséquent, une réduction de la dose d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut être nécessaire pour diminuer le risque d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en association avec la metformine (voir rubriques 4.2 et 4.8).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation de ce médicament ou de l'empagliflozine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal montrent que l'empagliflozine traverse le placenta dans une très faible proportion au cours de la phase tardive de la gestation, mais n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur le développement précoce de l'embryon. Cependant, les études chez l'animal ont montré des effets indésirables sur le développement postnatal. Des données limitées suggèrent que l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'est pas associée à un risque augmenté de malformations congénitales. Les études effectuées chez l'animal avec une association d'empagliflozine et de metformine ou avec la metformine seule ont montré un effet toxique sur les fonctions de reproduction, uniquement à des doses plus élevées de metformine (voir rubrique 5.3).

Si une patiente envisage une grossesse ou est enceinte, il est recommandé de ne pas traiter le diabète par ce médicament, mais d'utiliser l'insuline pour maintenir la glycémie aussi proche que possible de la normale, afin de réduire le risque de malformations fœtales associées à une glycémie anormale.

### Allaitement

La metformine est excrétée dans le lait maternel humain. Aucun effet n'a été mis en évidence chez les nouveau-nés/nourrissons allaités par une femme traitée. Il n'y a pas de donnée disponible sur l'excrétion de l'empagliflozine dans le lait maternel humain. Les données disponibles chez l'animal ont montré une excrétion de l'empagliflozine et de metformine dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu.

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

### Fertilité

Aucune étude n'a été menée sur les effets de ce médicament ou de l'empagliflozine seule sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal avec l'empagliflozine et la metformine n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Synjardy a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être prévenus qu'ils doivent prendre des précautions pour éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules et l'utilisation de machines, particulièrement quand Synjardy est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant et/ou l'insuline.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Un total de 12 245 patients diabétiques de type 2 a été traité dans des études cliniques visant à évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine en association à la metformine ; parmi eux, 8 199 patients ont été traités par l'association empagliflozine plus metformine, soit seule soit en complément d'un sulfamide hypoglycémiant, de pioglitazone ou d'insuline.

Les études menées en double insu, contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines d'exposition, ont inclus 3 456 patients, dont 1 271 ont été traités avec de l'empagliflozine 10 mg associée à la metformine et 1 259 avec de l'empagliflozine 25 mg associée à la metformine. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques ont été une hypoglycémie associée à un sulfamide hypoglycémiant et/ou à l'insuline, des infections des voies urinaires, des infections des voies génitales et une augmentation de la miction (voir description de certains effets indésirables). Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié dans les études cliniques portant sur l'empagliflozine associée à la metformine par rapport aux effets indésirables des substances individuelles.

### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon 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  $< 1/1\ 000$ ) ou très rare ( $< 1/10\ 000$ ), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés dans les études contrôlées versus placebo

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<i>Infections et infestations</i>		Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales <sup>1,2</sup> Infection des voies urinaires <sup>1,2</sup>			
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline) <sup>1</sup>	Soif <sup>2</sup>		Acidocétose diabétique <sup>a, b</sup>	Acidose lactique <sup>3</sup> Déficit en vitamine B12 <sup>3,4</sup>
<i>Affections du système nerveux</i>		Troubles du goût <sup>3</sup>			
<i>Affections vasculaires</i>			Hypovolémie <sup>1,2</sup>		
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Symptômes gastro-intestinaux <sup>3,5</sup>				
<i>Affections hépatobiliaires</i>					Anomalies des tests de la

					fonction hépatique <sup>3</sup> Hépatite <sup>3</sup>
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Prurit (généralisé) <sup>2,3</sup>			Érythème <sup>3</sup> Urticaire <sup>3</sup>
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		Augmentation de la miction <sup>1,2</sup>	Dysurie <sup>2</sup>		
<i>Investigations</i>		Augmentation des lipides sériques <sup>2,c</sup>	Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire <sup>1</sup> Augmentation de l'hématocrite <sup>2,d</sup>		

<sup>1</sup> Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires

<sup>2</sup> Effets indésirables identifiés avec l'empagliflozine en monothérapie

<sup>3</sup> Effets indésirables identifiés avec la metformine en monothérapie

<sup>4</sup> Le traitement au long cours par metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B12 qui peut, dans de très rares cas, entraîner une carence en vitamine B12 cliniquement significative (par ex. anémie mégalo-blastique)

<sup>5</sup> Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit surviennent le plus souvent en début de traitement et disparaissent spontanément dans la plupart des cas.

<sup>a</sup> Issu des données après commercialisation

<sup>b</sup> Voir rubrique 4.4

<sup>c</sup> Par rapport à l'inclusion, les augmentations moyennes en pourcentage de l'empagliflozine 10 mg et 25 mg contre placebo, ont été respectivement, pour le cholestérol total, de 5,0 % et de 5,2 % contre 3,7 %, pour le cholestérol HDL, de 4,6 % et de 2,7 % contre -0,5 %, pour le cholestérol LDL de 9,1 % et de 8,7 % contre 7,8 %, pour les triglycérides de 5,4 % et de 10,8 % contre 12,1 %.

<sup>d</sup> Les variations moyennes de l'hématocrite par rapport à l'inclusion ont été de 3,6 % et de 4,0 % respectivement pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg, comparativement à 0 % pour le placebo. Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les valeurs de l'hématocrite sont redevenues proches des valeurs de départ après une période de suivi de 30 jours après l'arrêt du traitement.

## Description de certains effets indésirables

### Hypoglycémie

La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond associé selon les études et a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en association avec la metformine, en association avec la linagliptine et la metformine, pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément, et en complément d'un traitement de référence. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 % et placebo : 8,4 %) ou a été associée à la metformine et l'insuline (empagliflozine 10 mg : 31,3 %, empagliflozine 25 mg : 36,2 % et placebo 34,7 %).

### *Hypoglycémie majeure (événement nécessitant une assistance)*

La fréquence globale des patients ayant eu des événements hypoglycémiques majeurs a été faible (< 1 %) et similaire pour l'empagliflozine et le placebo en association avec la metformine, et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément, et en

complément d'un traitement de référence. Des événements hypoglycémiques majeurs sont survenus chez 0,5 %, 0 % et 0,5 % des patients traités par, respectivement, empagliflozine 10 mg, empagliflozine 25 mg et placebo en association avec la metformine et l'insuline. Aucun patient n'a présenté d'événement hypoglycémique majeur lors de l'association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, et en association avec la linagliptine et la metformine.

#### Infection des voies urinaires

La fréquence globale des infections des voies urinaires a été plus élevée chez les patients traités par metformine qui ont reçu de l'empagliflozine 10 mg (8,8 %) par rapport à ceux qui ont reçu l'empagliflozine 25 mg (6,6 %) ou le placebo (7,8 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité des infections des voies urinaires (c'est-à-dire légères, modérées ou sévères) était similaire à celle observée avec le placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine 10 mg que pour le placebo chez les femmes, mais pas pour l'empagliflozine 25 mg. La fréquence des infections des voies urinaires était faible chez les hommes et similaire entre les différents groupes de traitement.

#### Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales

Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par metformine recevant de l'empagliflozine 10 mg (4,0 %) et de l'empagliflozine 25 mg (3,9 %) comparativement au placebo (1,3 %) et ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine que pour le placebo chez les femmes. La différence de fréquence était moins prononcée chez les patients de sexe masculin. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée ; aucune n'a été d'intensité sévère.

#### Augmentation des mictions

Comme on s'y attendait au vu du mécanisme d'action, une augmentation des mictions (évaluée par une recherche des termes préférentiels incluant la pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par metformine et recevant de l'empagliflozine 10 mg (3,0 %) et de l'empagliflozine 25 mg (2,9 %) comparativement au placebo (1,4 %) en association avec la metformine. L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était comparable entre le placebo et l'empagliflozine (< 1 %).

#### Hypovolémie

La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédéfinis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été faible chez les patients traités par metformine recevant de l'empagliflozine : 0,6 % pour l'empagliflozine 10 mg, 0,3 % pour l'empagliflozine 25 mg et 0,1 % pour le placebo. L'effet de l'empagliflozine sur l'élimination urinaire du glucose est associé à une diurèse osmotique qui peut affecter l'état d'hydratation des patients âgés de 75 ans et plus. Chez les patients  $\geq 75$  ans, des événements d'hypovolémie ont été rapportés chez un seul patient traité par empagliflozine 25 mg en association avec la metformine.

#### Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire

La fréquence globale des patients présentant une augmentation de la créatinine sanguine et une baisse du débit de filtration glomérulaire a été comparable dans les groupes recevant l'empagliflozine ou le placebo en association avec la metformine (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg 0,5 %, empagliflozine 25 mg 0,1 %, placebo 0,4 % ; baisse du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg 0,1 %, empagliflozine 25 mg 0 %, placebo 0,2 %).

Les augmentations initiales de la créatinine et les baisses initiales du débit de filtration glomérulaire estimé chez les patients traités par empagliflozine ont été en général transitoires en cas de poursuite du traitement ou réversibles après l'arrêt du traitement.

#### 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

### Symptômes

#### Empagliflozine

Dans les études cliniques contrôlées, des doses uniques allant jusqu'à 800 mg d'empagliflozine (correspondant à 32 fois la dose quotidienne maximale recommandée) chez des volontaires sains et des doses quotidiennes réitérées allant jusqu'à 100 mg d'empagliflozine (correspondant à 4 fois la dose quotidienne maximale recommandée) chez des patients présentant un diabète de type 2 n'ont montré aucune toxicité. L'empagliflozine a augmenté l'élimination du glucose dans les urines, entraînant ainsi une augmentation du volume d'urine. L'augmentation observée du volume d'urine n'était pas dépendante de la dose et n'est pas cliniquement significative. On ne dispose d'aucune donnée pour des doses supérieures à 800 mg chez l'homme.

#### Metformine

Aucun cas d'hypoglycémie n'a été observé avec des doses de metformine allant jusqu'à 85 g, même si des cas d'acidose lactique sont survenus dans ces circonstances. Un surdosage important de metformine ou l'existence de facteurs de risque concomitants peut provoquer une acidose lactique. L'acidose lactique constitue une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier.

### Traitement

En cas de surdosage, un traitement approprié doit être mis en place en fonction de l'état clinique du patient. La méthode la plus efficace pour éliminer les lactates et la metformine est l'hémodialyse. L'élimination de l'empagliflozine par hémodialyse n'a pas été étudiée.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le traitement du diabète, associations d'antidiabétiques oraux, code ATC : A10BD20

#### Mécanisme d'action

Synjardy associe deux médicaments hypoglycémisants ayant des mécanismes d'action complémentaires permettant d'améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : l'empagliflozine, un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), et le chlorhydrate de metformine, un biguanide.

#### Empagliflozine

L'empagliflozine est un inhibiteur compétitif sélectif, réversible et très puissant (CI<sub>50</sub> de 1,3 nmol) du SGLT2. L'empagliflozine n'inhibe pas les autres transporteurs du glucose, importants pour le transport du glucose dans les tissus périphériques, et elle est 5000 fois plus sélective pour SGLT2 que pour SGLT1, le principal transporteur responsable de l'absorption intestinale du glucose. SGLT2 est fortement exprimé dans les reins, alors que son expression dans les autres tissus est inexistante ou très faible. En tant que transporteur prédominant, il est responsable de la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire vers la circulation générale. Chez les patients avec un diabète de type 2 ou une hyperglycémie, une plus grande quantité de glucose est filtrée et réabsorbée.

L'empagliflozine améliore le contrôle glycémique chez les patients avec un diabète de type 2 en réduisant la réabsorption rénale du glucose. La quantité de glucose éliminée par le rein via ce mécanisme glycosurique est dépendante de la glycémie et du débit de filtration glomérulaire (DFG). L'inhibition du SGLT2 chez les patients avec un diabète de type 2 et une hyperglycémie conduit à

l'élimination du glucose excédentaire dans les urines. De plus, l'instauration du traitement par empagliflozine augmente l'excrétion de sodium, entraînant une diurèse osmotique et une réduction du volume intravasculaire.

Chez les patients avec un diabète de type 2, l'élimination urinaire du glucose a augmenté immédiatement après la première dose d'empagliflozine et a été maintenue au cours des 24 heures séparant deux prises du médicament. L'augmentation de la glycosurie, d'environ 78 g/jour en moyenne sous empagliflozine 25 mg, a été maintenue à la fin du traitement de 4 semaines. L'augmentation de la glycosurie a entraîné une réduction immédiate de la glycémie chez les patients avec un diabète de type 2.

L'empagliflozine améliore la glycémie à jeun et post-prandiale. Le mécanisme d'action de l'empagliflozine est indépendant de la fonction des cellules bêta des îlots pancréatiques et des voies d'action de l'insuline, ce qui contribue au faible risque d'hypoglycémie. Une amélioration des marqueurs de substitution de la fonction des cellules bêta, notamment l'indice HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), a été observée. De plus, la glycosurie induit une perte de calories, associée à une perte de tissu graisseux et à une réduction du poids corporel. La glycosurie observée avec l'empagliflozine est accompagnée d'une diurèse légère qui peut contribuer à une réduction modérée et durable de la pression artérielle. La glycosurie, la natriurèse et la diurèse osmotique observées avec l'empagliflozine peuvent contribuer à l'amélioration des résultats cardiovasculaires.

### Metformine

La metformine est un biguanide qui a des effets hypoglycémiantes en faisant baisser à la fois la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et donc ne provoque pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par 3 mécanismes :

- en réduisant la synthèse hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse,
- dans les muscles, en augmentant la sensibilité à l'insuline, ce qui améliore la captation et l'utilisation périphérique du glucose,
- en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène synthase. La metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT) connus à ce jour.

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets bénéfiques sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré aux doses thérapeutiques dans des études cliniques contrôlées à moyen ou long terme : la metformine réduit les taux de cholestérol total, de LDL cholestérol et de triglycérides.

### Efficacité et sécurité cliniques

L'amélioration du contrôle glycémique et la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire font intégralement parties du traitement du diabète de type 2.

L'efficacité sur la glycémie et les résultats cardiovasculaires ont été évalués sur un total de 10 366 patients présentant un diabète de type 2 qui ont été traités dans 9 études cliniques en double insu, d'une durée minimum de 24 semaines, contrôlées contre placebo ou contre comparateurs actifs ; 2 950 de ces patients ont reçu de l'empagliflozine 10 mg et 3 701 ont reçu de l'empagliflozine 25 mg en plus d'un traitement par la metformine. Parmi eux, 266 ou 264 de ces patients ont été traités avec, respectivement, de l'empagliflozine 10 mg ou 25 mg en complément de la metformine plus insuline.

Le traitement par empagliflozine en association avec la metformine avec ou sans autres médicaments antidiabétiques (pioglitazone, sulfamide hypoglycémiant, inhibiteur de la DPP-4 ou insuline) a entraîné des améliorations cliniquement significatives de l'HbA1c, de la glycémie à jeun (FPG), du

poids corporel et de la pression artérielle systolique et diastolique. L'administration d'empagliflozine 25 mg a permis qu'une proportion plus importante de patients atteigne la valeur cible d'HbA1c de moins de 7 %, et que moins de patients aient besoin de traitement de secours (glycémique), comparé à l'empagliflozine 10 mg et au placebo. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, des réductions numériquement plus faibles de l'HbA1c ont été observées lors du traitement par empagliflozine. Une valeur initiale d'HbA1c plus élevée était associée à une réduction plus importante de l'HbA1c. De plus, l'association de l'empagliflozine au traitement de référence a réduit la mortalité cardiovasculaire chez les patients ayant un diabète de type 2 et une maladie cardiovasculaire avérée.

Empagliflozine en association à la metformine, un sulfamide hypoglycémiant et la pioglitazone

L'empagliflozine en association avec la metformine, la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou la pioglitazone et la metformine a permis des réductions statistiquement significatives ( $p < 0,0001$ ) de l'HbA1c et du poids corporel par rapport au placebo (Tableau 3). De plus, elle a entraîné une réduction cliniquement significative de la glycémie à jeun et de la pression artérielle systolique et diastolique par rapport au placebo.

Dans l'étude d'extension de ces études, menée en double insu et contrôlée versus placebo, des réductions de l'HbA1c, du poids corporel et de la pression artérielle ont été maintenues jusqu'à la semaine 76.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité des études de 24 semaines contrôlées versus placebo

<b>En association à la metformine<sup>a</sup></b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozine</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	207	217	213
<b>HbA1c (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	7,90	7,94	7,86
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-0,57* (-0,72 ; -0,42)	-0,64* (-0,79 ; -0,48)
N	184	199	191
<b>Patients (%) atteignant une valeur d'HbA1c &lt; 7 %, avec une valeur initiale d'HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
<b>Poids corporel (kg)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	79,73	81,59	82,21
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-1,63* (-2,17 ; -1,08)	-2,01* (-2,56 ; -1,46)
N	207	217	213
<b>PAS (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Valeur initiale (moyenne)	128,6	129,6	130,0
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 95 %)		-4,1* (-6,2 ; -2,1)	-4,8* (-6,9 ; -2,7)
<b>En association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant<sup>a</sup></b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozine</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,15	8,07	8,10
Variation par rapport à la	-0,17	-0,82	-0,77



valeur initiale <sup>1</sup>			
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-0,64* (-0,79 ; -0,49)	-0,59* (-0,74 ; -0,44)
N	216	209	202
<b>Patients (%) atteignant une valeur d'HbA1c &lt; 7 %, avec une valeur initiale d'HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
<b>Poids corporel (kg)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	76,23	77,08	77,50
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-1,76* (-2,25 ; -1,28)	-1,99* (-2,48 ; -1,50)
N	225	225	216
<b>PAS (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Valeur initiale (moyenne)	128,8	128,7	129,3
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 95 %)		-2,7 (-4,6 ; -0,8)	-2,1 (-4,0 ; -0,2)
<b>En association à la pioglitazone + metformine<sup>b</sup></b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozine</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	124	125	127
<b>HbA1c (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,15	8,07	8,10
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-0,11	-0,55	-0,70
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-0,45* (-0,69 ; -0,21)	-0,60* (-0,83, -0,36)
N	118	116	123
<b>Patients (%) atteignant une valeur d'HbA1c &lt; 7 %, avec une valeur initiale d'HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
<b>Poids corporel (kg)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	79,45	79,44	80,98
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	0,40	-1,74	-1,59
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-2,14* (-2,93, -1,35)	-2,00* (-2,78, -1,21)
N	124	125	127
<b>PAS (mmHg)<sup>2,3</sup></b>			
Valeur initiale (moyenne)	125,5	126,3	126,3
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	0,8	-3,5	-3,3
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 95 %)		-4,2** (-6,94, -1,53)	-4,1** (-6,76, -1,37)

<sup>a</sup> Full Analysis Set (FAS) en utilisant la méthode Last Observation Carried Forward (LOCF) avant le recours à un traitement de secours (glycémique)

<sup>b</sup> Analyse de sous-groupes de patients sous traitement supplémentaire avec metformine (FAS, LOCF)

<sup>1</sup> Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

<sup>2</sup> Non évalué en termes de signification statistique dans le cadre d'une procédure d'analyse séquentielle de confirmation

<sup>3</sup> LOCF, valeurs censurées après traitement de secours antihypertenseur

\* Valeur p < 0,0001

\*\* Valeur p < 0,01

#### *Empagliflozine en association avec la metformine chez des patients naïfs du traitement*

Une étude d'une durée de 24 semaines à plan factoriel a été menée pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine chez des patients naïfs du traitement. Le traitement avec l'empagliflozine associée à la metformine (respectivement, 5 mg et 500 mg, 5 mg et 1000 mg, 12,5 mg et 500 mg, 12,5 mg et 1000 mg, administrés deux fois par jour) a entraîné des améliorations statistiquement significatives de l'HbA1c (Tableau 4) et des réductions plus importantes de la glycémie à jeun (comparativement à ces médicaments pris individuellement) et du poids corporel (comparativement à la metformine).

Tableau 4 : Résultats de l'efficacité à 24 semaines comparant l'empagliflozine en association avec la metformine aux médicaments pris individuellement<sup>a</sup>

	Empagliflozine 10 mg <sup>b</sup>			Empagliflozine 25 mg <sup>b</sup>			Metformine	
	+Met 1 000 mg <sup>c</sup>	+Met 2 000 mg <sup>c</sup>	Pas de Met	+Met 1 000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2 000 mg <sup>c</sup>	Pas de Met	1 000 mg	2 000 mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170
<b>HbA1c (%)</b>								
Valeur initiale (moyenne)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Changement par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Comparaiso n avec empa (IC à 95 %) <sup>1</sup>	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Comparaiso n avec met (IC à 95 %) <sup>1</sup>	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = metformine ; empa = empagliflozine

<sup>1</sup> Moyenne ajustée pour la valeur initiale

<sup>a</sup> Les analyses ont été réalisées sur l'ensemble de la population d'analyse (FAS pour Full Analysis Set) en utilisant une approche de cas observés

<sup>b</sup> Administrée en deux doses quotidiennes égales, lorsqu'administré avec la metformine

<sup>c</sup> Administrée en deux doses quotidiennes égales

\*p ≤ 0,0062 pour l'HbA1c

#### *Empagliflozine chez les patients insuffisamment contrôlés avec la metformine et la linagliptine*

Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine et la linagliptine 5 mg, un traitement avec l'empagliflozine 10 mg ou 25 mg a entraîné des réductions statistiquement significatives (p < 0,0001) de l'HbA1c et du poids corporel par rapport au placebo (Tableau 5). De plus, ce traitement a réduit de façon cliniquement significative la glycémie à jeun, la pression artérielle systolique et diastolique par rapport au placebo.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité d'une étude sur 24 semaines contrôlée contre placebo chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine et la linagliptine 5 mg

<b>Traitement additionnel à la metformine et à la linagliptine 5 mg</b>			
	<b>Placebo<sup>5</sup></b>	<b>Empagliflozine<sup>6</sup></b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	106	109	110
<b>HbA1c (%)<sup>3</sup></b>			
Valeur initiale (moyenne)	7,96	7,97	7,97
Changement par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	0,14	-0,65	-0,56
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
<b>Patients (%) atteignant une HbA1c &lt; 7 % avec une valeur initiale d'HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
<b>Poids corporel (kg)<sup>3</sup></b>			
Valeur initiale (moyenne)	82,3	88,4	84,4
Changement par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-0,3	-3,1	-2,5
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
<b>PA systolique (mmHg)<sup>4</sup></b>			
Valeur initiale (moyenne)	130,1	130,4	131,0
Changement par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-1,7	-3,0	-4,3
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %I)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

<sup>1</sup> Moyenne ajustée pour la valeur initiale

<sup>2</sup> Non évalué pour la signification statistique ; ne fait pas partie de la procédure de test séquentiel pour les critères d'évaluation secondaires

<sup>3</sup> Le modèle MMRM sur FAS (OC) incluait la valeur initiale de l'HbA1c, la valeur initiale du DFG estimé (MDRD), la région géographique, la visite, le traitement, et le traitement par interaction avec les visites. La valeur initiale a été incluse pour ce qui concernait le poids

<sup>4</sup> Le modèle MMRM incluait la PAS initiale et l'HbA1c initiale comme covariables linéaires, ainsi que la valeur initiale du DFG estimé, la région géographique, le traitement, la visite et la visite par interaction thérapeutique comme effets fixes

<sup>5</sup> Les patients randomisés dans le groupe placebo recevaient le placebo plus la linagliptine 5 mg et de la metformine en traitement de fond

<sup>6</sup> Les patients randomisés dans le groupe empagliflozine 10 mg ou 25 mg recevaient de l'empagliflozine 10 mg ou 25 mg, plus de la linagliptine 5 mg et de la metformine en traitement de fond

\* p < 0,0001

Dans un sous-groupe prédéfini de patients ayant une HbA1c initiale supérieure ou égale à 8,5 %, la réduction de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale a été -1,3 % avec l'empagliflozine 10 mg ou 25 mg à 24 semaines (p < 0,0001) comparativement au placebo.

#### *Empagliflozine en association à la metformine par rapport au glimépiride, données à 24 mois*

Dans une étude comparant l'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine 25 mg par rapport au glimépiride (jusqu'à 4 mg par jour) chez des patients présentant un contrôle glycémique insuffisant sous metformine seule, le traitement quotidien par empagliflozine a entraîné une réduction supérieure de l'HbA1c (Tableau 6), et une réduction cliniquement significative de la glycémie à jeun,

comparativement au glimépiride. L'administration quotidienne d'empagliflozine a entraîné une réduction statistiquement significative du poids corporel et de la pression artérielle systolique et diastolique ; et une proportion de patients ayant présenté des événements hypoglycémiques statistiquement et significativement inférieure par rapport au glimépiride (2,5 % pour l'empagliflozine, 24,2 % pour le glimépiride,  $p < 0,0001$ ).

Tableau 6 : Résultats d'efficacité à 104 semaines dans une étude contrôlée versus comparateur actif, comparant l'empagliflozine au glimépiride, en association à la metformine<sup>a</sup>

	<b>Empagliflozine 25 mg</b>	<b>Glimépiride<sup>b</sup></b>
N	765	780
<b>HbA1c (%)</b>		
Valeur initiale (moyenne)	7,92	7,92
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-0,66	-0,55
Différence par rapport au glimépiride <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)	-0,11* (-0,20 ; -0,01)	
N	690	715
<b>Patients (%) atteignant une valeur d'HbA1c &lt; 7 %, avec une valeur initiale d'HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>	33,6	30,9
N	765	780
<b>Poids corporel (kg)</b>		
Valeur initiale (moyenne)	82,52	83,03
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-3,12	1,34
Différence par rapport au glimépiride <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)	-4,46** (-4,87 ; -4,05)	
N	765	780
<b>PAS (mmHg)<sup>3</sup></b>		
Valeur initiale (moyenne)	133,4	133,5
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-3,1	2,5
Différence par rapport au glimépiride <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)	-5,6** (-7,0 ; -4,2)	

<sup>a</sup> Full Analysis Set (FAS) en utilisant la méthode Last Observation Carried Forward (LOCF) avant le recours à un traitement de secours (glycémique)

<sup>b</sup> Jusqu'à 4 mg de glimépiride

<sup>1</sup> Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

<sup>2</sup> Non évalué en termes de signification statistique dans le cadre d'une procédure d'analyse séquentielle de confirmation

<sup>3</sup> LOCF, valeurs censurées après traitement de secours antihypertenseur

\* Valeur  $p < 0,0001$  pour la non infériorité, et valeur  $p = 0,0153$  pour la supériorité

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

### Association à l'insuline

#### *Empagliflozine en association à l'insuline administrée plusieurs fois par jour*

L'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine en association avec l'insuline administrée plusieurs fois par jour avec un traitement concomitant par metformine ont été évaluées au cours d'une étude en double insu contrôlée versus placebo d'une durée de 52 semaines. Pendant les 18 premières semaines et les 12 dernières semaines, la dose d'insuline a été maintenue constante, mais elle a été ajustée entre les semaines 19 et 40 pour obtenir des glycémies pré-prandiales < 100 mg/dl [5,5 mmol/l], et des glycémies post-prandiales < 140 mg/dl [7,8 mmol/l].

A la semaine 18, l'empagliflozine a entraîné une amélioration statistiquement significative de l'HbA1c par rapport au placebo (Tableau 7).

A la semaine 52, le traitement par empagliflozine a entraîné une réduction statistiquement significative de l'HbA1c et une épargne insulinaire par rapport au placebo, ainsi qu'une réduction du poids corporel.

Tableau 7: Résultats d'efficacité de l'empagliflozine en association à l'insuline administrée plusieurs fois par jour, avec un traitement concomitant par metformine, à 18 et 52 semaines dans une étude contrôlée versus placebo

	Placebo	Empagliflozine	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
<b>HbA1c (%) à la semaine 18<sup>a</sup></b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,29	8,42	8,29
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-0,58	-0,99	-1,03
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-0,41* (-0,61, -0,21)	-0,45* (-0,65 ; -0,25)
N	86	84	87
<b>HbA1c (%) à la semaine 52<sup>b</sup></b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,26	8,43	8,38
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-0,86	-1,23	-1,31
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-0,37** (-0,67, -0,08)	-0,45* (-0,74 ; -0,16)
N	84	84	87
<b>Patients (%) atteignant une valeur d'HbA1c &lt; 7 % à la semaine 52, avec une valeur initiale d'HbA1c ≥ 7 %<sup>b, 2</sup></b>	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
<b>Dose d'insuline (UI/jour) à la semaine 52<sup>b, 3</sup></b>			
Valeur initiale (moyenne)	91,01	91,77	90,22
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	12,84	0,22	-2,25
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-12,61** (-21,43 ; -3,80)	-15,09** (-23,79 ; -6,40)
N	86	84	87
<b>Poids corporel (kg) à la semaine 52<sup>b</sup></b>			
Valeur initiale (moyenne)	97,78	98,86	94,93
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	0,42	-2,47	-1,94
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-2,89* (-4,29, -1,49)	-2,37* (-3,75, -0,98)

<sup>a</sup> Analyse de sous-groupes de patients sous traitement supplémentaire par metformine (FAS, LOCF)

<sup>b</sup> Analyse de sous-groupes de patients sous traitement supplémentaire par metformine (« completer per protocole » [PP], LOCF)

<sup>1</sup> Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

<sup>2</sup> non évalué en termes de signification statistique dans le cadre d'une procédure d'analyse séquentielle de confirmation

<sup>3</sup> Semaine 19-40 : adaptation posologique de la dose d'insuline pour atteindre l'objectif de traitement, à savoir des glycémies cibles pré-définies (pré-prandiale < 100 mg/dl (5,5 mmol/l), post-prandiale < 140 mg/dl (7,8 mmol/l))

\*\* Valeur p ≤ 0,0005

\*\* Valeur p < 0,005

*Empagliflozine en association à l'insuline basale*

L'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine en association à l'insuline basale avec co-

administration de metformine ont été évaluées au cours d'une étude en double insu, contrôlée versus placebo, d'une durée de 78 semaines. Pendant les 18 premières semaines, la dose d'insuline a été maintenue constante, mais elle a été ajustée pendant les 60 semaines suivantes pour obtenir une glycémie à jeun < 110 mg/dl.

A la semaine 18, l'empagliflozine a entraîné une amélioration statistiquement significative de l'HbA1c. Une plus grande proportion de patients traités par empagliflozine et ayant une HbA1c initiale  $\geq 7,0$  % ont pu atteindre une valeur cible d'HbA1c < 7 % par rapport au placebo (Tableau 8). A la semaine 78, la diminution de l'HbA1c et l'effet d'épargne insulinique de l'empagliflozine étaient maintenus. De plus, l'empagliflozine a entraîné une réduction de la glycémie à jeun, du poids corporel et de la pression artérielle.

Tableau 8 : Résultats d'efficacité de l'empagliflozine en association avec l'insuline basale et la metformine<sup>a</sup>, à 18 et 78 semaines dans une étude contrôlée versus placebo

	Placebo	Empagliflozine 10 mg	Empagliflozine 25 mg
N	96	107	99
<b>HbA1c (%) à la semaine 18</b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,02	8,21	8,35
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-0,09	-0,62	-0,72
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-0,54* (-0,77 ; -0,30)	-0,63* (-0,88 ; -0,39)
N	89	105	94
<b>HbA1c (%) à la semaine 78</b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,03	8,24	8,29
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-0,08	-0,42	-0,71
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-0,34** (-0,64 ; -0,05)	-0,63* (-0,93 ; -0,33)
N	89	105	94
<b>Dose d'insuline basale (UI/jour) à la semaine 78</b>			
Valeur initiale (moyenne)	49,61	47,25	49,37
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	4,14	-2,07	-0,28
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-6,21** (-11,81 ; -0,61)	-4,42 (-10,18 ; 1,34)

<sup>a</sup> Analyse de sous-groupes d'ensemble d'analyse intégral (FAS) chez des patients sous traitement supplémentaire par metformine - Les « completer per protocol » utilisant la dernière observation rapportée (LOCF) avant le recours à un traitement de secours glycémique

<sup>1</sup> Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

\* Valeur  $p < 0,0001$

\*\* Valeur  $p \leq 0,025$

#### Empagliflozine et linagliptine en association avec la metformine

Lors d'une étude en double insu menée chez des patients dont la glycémie était insuffisamment contrôlée, un traitement de 24 semaines avec les deux doses d'empagliflozine plus linagliptine associé à un traitement par metformine a permis des réductions statistiquement significatives ( $p < 0,0001$ ) de l'HbA1c (modification de -1,08 % par rapport à la valeur initiale pour l'empagliflozine 10 mg plus linagliptine 5 mg, -1,19 % pour l'empagliflozine 25 mg plus linagliptine 5 mg et -0,70 % pour la linagliptine 5 mg). Par rapport à la linagliptine 5 mg seule, les deux doses d'empagliflozine plus linagliptine 5 mg ont permis des réductions statistiquement significatives de la glycémie à jeun et de la pression artérielle. Les deux doses ont permis des réductions statistiquement significatives similaires du poids corporel, exprimées en kg et en pourcentage. Par rapport à la linagliptine 5 mg seule, une plus grande proportion de patients ayant une HbA1c initiale  $\geq 7,0$  % qui ont été traités par empagliflozine plus linagliptine ont pu atteindre une valeur cible d'HbA1c < 7 %. Les réductions

cliniquement significatives d'HbA1c ont été maintenues pendant 52 semaines.

#### Empagliflozine administrée deux fois par jour versus une fois par jour en association avec la metformine

L'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine administrée deux fois par jour contre une fois par jour (doses quotidiennes de 10 mg et 25 mg) en association avec la metformine chez des patients dont la glycémie est suffisamment contrôlée par la metformine en monothérapie a été évaluée dans une étude de 16 semaines en double insu contrôlée versus placebo. Tous les traitements par empagliflozine ont entraîné des réductions significatives d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales (moyenne de 7,8 %) au bout de 16 semaines de traitement par rapport au placebo. Les traitements par empagliflozine administrée deux fois par jour en association avec la metformine ont entraîné des réductions comparables d'HbA1c versus un traitement comprenant une prise par jour. La différence entre les traitements en termes de réduction d'HbA1c par rapport à la valeur initiale à la semaine 16 a été de -0,02 % (IC à 95 % -0,16 ; 0,13) pour l'empagliflozine 5 mg deux fois par jour versus 10 mg une fois par jour, et de -0,11 % (IC à 95 % -0,26 ; 0,03) pour l'empagliflozine 12,5 mg deux fois par jour versus 25 mg une fois par jour.

#### Résultats cardiovasculaires

L'étude en double insu, contrôlée contre placebo, EMPA-REG OUTCOME a comparé des doses combinées d'empagliflozine 10 mg et 25 mg au placebo administrés en association au traitement de référence chez des patients présentant un diabète de type 2 et une maladie cardiovasculaire avérée. Un total de 7 020 patients ont été traités (empagliflozine 10 mg : 2 345, empagliflozine 25 mg : 2 342, placebo : 2 333) ; ces patients ont été suivis pendant une durée médiane de 3,1 ans. Leur âge moyen était de 63 ans, la valeur moyenne de l'HbA1c était 8,1 % ; 71,5 % des patients étaient des hommes. À l'inclusion, 74 % des patients étaient traités avec de la metformine, 48 % recevaient de l'insuline et 43 % un sulfamide hypoglycémiant. Le DFGe était compris entre 60 et 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> chez environ la moitié des patients (52,2 %), entre 45 et 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> chez 17,8 % des patients et entre 30 et 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> chez 7,7 % des patients.

À la 12<sup>e</sup> semaine on a observé une amélioration moyenne ajustée (ÉT) de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale de 0,11 % (0,02) dans le groupe placebo, et respectivement de 0,65 % (0,02) et 0,71 % (0,02) dans les groupes empagliflozine 10 mg et 25 mg. Après les 12 premières semaines, le contrôle glycémique a été optimisé indépendamment du traitement expérimental. Par conséquent l'effet était atténué à la 94<sup>e</sup> semaine avec une amélioration moyenne ajustée (ÉT) de l'HbA1c de 0,08 % (0,02) dans le groupe placebo, de 0,50 % (0,02) et 0,55 % (0,02) dans les groupes empagliflozine 10 mg et 25 mg.

L'empagliflozine était supérieure au placebo en ce qui concerne la réduction du critère d'évaluation composite principal associant les décès de cause cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non fatals ou les accidents vasculaires cérébraux non fatals. L'effet thérapeutique a été entraîné par une baisse significative des décès de cause cardiovasculaire sans modification significative des infarctus et accidents vasculaires cérébraux non fatals. La réduction des décès cardiovasculaires a été comparable pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg (Figure 1) et confirmée par une amélioration globale de la survie (Tableau 9).

L'efficacité sur la prévention de la mortalité cardiovasculaire n'a pas été établie de manière définitive chez les utilisateurs des inhibiteurs de la DPP-4 ou chez les patients de race noire en raison de la représentation limitée de ces groupes dans l'étude EMPA-REG OUTCOME.

Tableau 9 : Effet du traitement sur le critère d'évaluation composite principal, ses composants et la mortalité<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozine <sup>b</sup>
N	2 333	4 687
<b>Délai de survenue du premier événement (décès de cause CV, IM non fatal ou AVC non fatal) n (%)</b>	282 (12,1)	490 (10,5)
Hazard ratio vs. placebo (IC à 95,02 %)*		0,86 (0,74, 0,99)
Valeur de p pour la supériorité		0,0382
<b>Décès de cause CV, n (%)</b>	137 (5,9)	172 (3,7)
Hazard ratio vs. placebo (IC à 95 %)		0,62 (0,49, 0,77)
Valeur de p		<0,0001
<b>IM non fatal, n (%)</b>	121 (5,2)	213 (4,5)
Hazard ratio vs. placebo (IC à 95 %)		0,87 (0,70, 1,09)
Valeur de p		0,2189
<b>AVC non fatal, n (%)</b>	60 (2,6)	150 (3,2)
Hazard ratio vs. placebo (IC à 95 %)		1,24 (0,92, 1,67)
Valeur de p		0,1638
<b>Mortalité toutes causes, n (%)</b>	194 (8,3)	269 (5,7)
Hazard ratio vs. placebo (IC à 95 %)		0,68 (0,57, 0,82)
Valeur de p		<0,0001
<b>Mortalité non CV, n (%)</b>	57 (2,4)	97 (2,1)
Hazard ratio vs. placebo (IC à 95 %)		0,84 (0,60, 1,16)

CV : cardiovasculaire ; IM : infarctus du myocarde

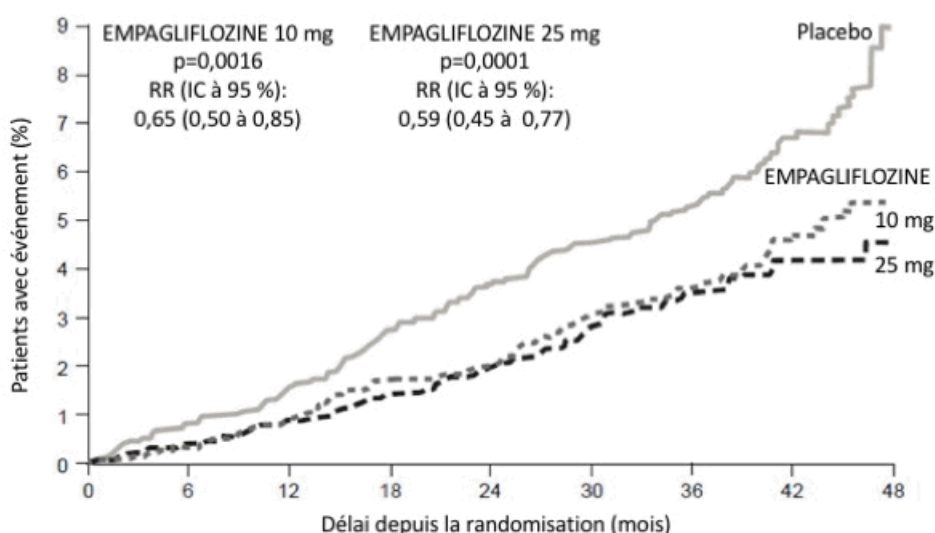
<sup>a</sup> Ensemble traité, c'est-à-dire les patients ayant reçu au moins une dose de médicament à l'étude.

<sup>b</sup> Regroupement des doses d'empagliflozine 10 mg et 25 mg.

\* Depuis que les données ont été incluses dans une analyse intermédiaire, un intervalle de confiance bilatéral à 95,02 % est appliqué qui correspond à une valeur de *p* inférieure à 0,0498 pour la significativité.

Figure 1 - Délai de survenue des décès cardiovasculaires dans l'étude EMPA-REG OUTCOME

#### Doses individuelles d'empagliflozine contre placebo



Nombre de patients à risque									
EMPAGLIFLOZINE 10 mg	2 345	2 327	2 305	2 274	2 055	1 542	1 303	847	201
EMPAGLIFLOZINE 25 mg	2 342	2 324	2 303	2 282	2 073	1 537	1 314	875	213
Placebo	2 333	2 303	2 280	2 243	2 012	1 503	1 281	825	177

#### Glycémie post-prandiale à 2 heures

Le traitement par empagliflozine en association avec la metformine ou la metformine plus un



sulfamide hypoglycémiant a entraîné une amélioration cliniquement significative de la glycémie post-prandiale à 2 heures (repas-test) à 24 semaines (en association avec la metformine : placebo : +5,9 mg/dl, empagliflozine 10 mg : -46,0 mg/dl, empagliflozine 25 mg : -44,6 mg/dl ; en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant : placebo : -2,3 mg/dl, empagliflozine 10 mg : -35,7 mg/dl, empagliflozine 25 mg : -36,6 mg/dl).

#### Patients avec une valeur initiale d'HbA1c $\geq$ 9 %

Dans une analyse prédéfinie de sujets avec une HbA1c initiale  $\geq$  9,0 %, le traitement par empagliflozine 10 mg ou 25 mg en association avec la metformine a permis des réductions statistiquement significatives de l'HbA1c à la semaine 24 (modification moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale de -1,49 % pour l'empagliflozine 25 mg, -1,40 % pour l'empagliflozine 10 mg et -0,44 % pour le placebo).

#### Poids corporel

Dans une analyse poolée prédéfinie de 4 études contrôlées contre placebo, le traitement par empagliflozine (68 % des patients étaient sous traitement préalable par metformine) a entraîné une réduction du poids corporel par rapport au placebo à la semaine 24 (-2,04 kg pour l'empagliflozine 10 mg, -2,26 kg pour l'empagliflozine 25 mg et -0,24 kg pour le placebo) qui était maintenue jusqu'à la semaine 52 (-1,96 kg pour l'empagliflozine 10 mg, -2,25 kg pour l'empagliflozine 25 mg et -0,16 kg pour le placebo).

#### Pression artérielle

L'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine ont été évaluées au cours d'une étude en double insu, contrôlée versus placebo d'une durée de 12 semaines chez des patients avec un diabète de type 2 et une hypertension artérielle, traités par divers médicaments antidiabétiques et jusqu'à 2 médicaments antihypertenseurs. Le traitement par empagliflozine une fois par jour a entraîné une amélioration statistiquement significative de l'HbA1c et de la pression artérielle systolique et diastolique moyenne sur 24 heures, déterminée par un suivi ambulatoire de la pression artérielle (Tableau 10). Le traitement par empagliflozine a entraîné une réduction de la PAS et de la PAD en position assise.

Tableau 10 : Résultats d'efficacité de l'empagliflozine à 12 semaines dans une étude contrôlée versus placebo chez des patients avec un diabète de type 2 et une pression artérielle non contrôlée<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozine	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
<b>HbA1c (%) à la semaine 12<sup>1</sup></b>			
Valeur initiale (moyenne)	7,90	7,87	7,92
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>2</sup>	0,03	-0,59	-0,62
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 95 %) <sup>2</sup>		-0,62* (-0,72 ; -0,52)	-0,65* (-0,75 ; -0,55)
<b>PAS (mmHg) sur 24 heures à la semaine 12<sup>3</sup></b>			
Valeur initiale (moyenne)	131,72	131,34	131,18
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>4</sup>	0,48	-2,95	-3,68
Différence par rapport au placebo <sup>4</sup> (IC à 95 %)		-3,44* (-4,78 ; -2,09)	-4,16* (-5,50 ; -2,83)
<b>PAD (mmHg) sur 24 heures à la semaine 12<sup>3</sup></b>			
Valeur initiale (moyenne)	75,16	75,13	74,64
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>5</sup>	0,32	-1,04	-1,40
Différence par rapport au placebo <sup>5</sup> (IC à 95 %)		-1,36** (-2,15 ; -0,56)	-1,72* (-2,51 ; -0,93)

<sup>a</sup> Full analysis set (FAS)

<sup>1</sup> LOCF, valeurs censurées après traitement de secours (antidiabétique)

<sup>2</sup> Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale d'HbA1c, la valeur initiale du DFGe, la zone géographique et le nombre de médicaments antihypertenseurs

<sup>3</sup> LOCF, valeurs censurées après traitement de secours (antidiabétique) ou changement du traitement de secours antihypertenseur

<sup>4</sup> Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale de la PAS, la valeur initiale d'HbA1c, la valeur initiale du DFGe, la zone géographique et le nombre de médicaments antihypertenseurs

<sup>5</sup> Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale de la PAD, la valeur initiale d'HbA1c, la valeur initiale du DFGe, la zone géographique et le nombre de médicaments antihypertenseurs

\* Valeur p < 0,0001

\*\* Valeur p < 0,001

Dans une analyse poolée pré-définie de 4 études contrôlées versus placebo, le traitement par empagliflozine (68 % des patients étaient sous traitement préalable par metformine) a entraîné une réduction de la pression artérielle systolique (empagliflozine 10 mg : -3,9 mmHg ; empagliflozine 25 mg : -4,3 mmHg) par rapport au placebo (-0,5 mmHg) et une réduction de la pression artérielle diastolique (empagliflozine 10 mg : -1,8 mmHg ; empagliflozine 25 mg : -2,0 mmHg) par rapport au placebo (-0,5 mmHg) à la semaine 24, qui étaient maintenues jusqu'à la semaine 52.

### Metformine

L'étude prospective randomisée (UKPDS) a démontré le bénéfice à long terme d'un contrôle glycémique intensif chez les patients diabétiques de type 2. L'analyse des résultats chez les patients en surpoids traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré :

- une réduction significative du risque absolu de toute complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1 000 patient-années) par rapport au régime alimentaire seul (43,3 événements pour 1 000 patient-années), p = 0,0023, et par rapport aux groupes combinés traités par sulfamides hypoglycémifiants ou insuline en monothérapie (40,1 événements pour 1 000 patient-années), p = 0,0034,
- une réduction significative du risque absolu de toute mortalité liée au diabète : metformine : 7,5 événements pour 1 000 patient-années, régime alimentaire seul : 12,7 événements pour 1 000 patient-années, p = 0,017,

- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine : 13,5 événements pour 1 000 patient-années par rapport au régime alimentaire seul : 20,6 événements pour 1 000 patient-années ( $p = 0,011$ ) et par rapport aux groupes combinés traités par sulfamides hypoglycémisants ou insuline en monothérapie 18,9 événements pour 1 000 patient-années ( $p = 0,021$ ),
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine 11 événements pour 1 000 patient-années, régime alimentaire seul 18 événements pour 1 000 patient-années, ( $p = 0,01$ ).

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Synjardy dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Synjardy

Les résultats des études de bioéquivalence chez des sujets sains ont démontré que les comprimés de Synjardy contenant l'association fixe empagliflozine/chlorhydrate de metformine 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/850 mg et 12,5 mg/1000 mg sont bioéquivalents aux doses correspondantes d'empagliflozine et de metformine co-administrées sous forme de comprimés séparés.

L'administration d'empagliflozine/metformine 12,5 mg/1000 mg en postprandial a entraîné une diminution de 9 % de l'ASC et une diminution de 28 % de la  $C_{max}$  pour l'empagliflozine, par rapport aux conditions de jeûne. Pour la metformine, l'ASC a diminué de 12 % et la  $C_{max}$  de 26 % par rapport aux conditions de jeûne. L'effet observé des aliments sur l'empagliflozine et la metformine n'est pas considéré cliniquement significatif. Cependant, comme il est recommandé de prendre la metformine avec les repas, il est également proposé de prendre Synjardy avec des aliments.

Les informations suivantes reflètent les propriétés pharmacocinétiques de chacune des substances actives de Synjardy.

### Empagliflozine

#### Absorption

La pharmacocinétique de l'empagliflozine a été largement étudiée chez les volontaires sains et les patients présentant un diabète de type 2. Après administration par voie orale, l'empagliflozine a été rapidement absorbée, avec des concentrations plasmatiques maximales survenant à un  $t_{max}$  médian de 1,5 heures après l'administration. Ensuite, les concentrations plasmatiques ont diminué de manière biphasique avec une phase de distribution rapide et une phase terminale relativement lente. L'ASC plasmatique moyenne à l'état d'équilibre et la  $C_{max}$  étaient de 1 870 nmol.h et 259 nmol/l pour l'empagliflozine 10 mg et de 4 740 nmol.h et 687 nmol/l pour l'empagliflozine 25 mg, une fois par jour. L'exposition systémique à l'empagliflozine a augmenté proportionnellement à la dose. Les paramètres pharmacocinétiques de l'empagliflozine en dose unique et à l'état d'équilibre étaient similaires, ce qui suggère une pharmacocinétique linéaire par rapport au temps. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique de l'empagliflozine entre les volontaires sains et les patients atteints de diabète de type 2.

La pharmacocinétique de l'empagliflozine 5 mg administrée deux fois par jour et de l'empagliflozine 10 mg administrée une fois par jour ont été comparées chez des sujets sains. L'exposition globale ( $ASC_{ss}$ ) à l'empagliflozine sur une période de 24 heures pour l'empagliflozine 5 mg administrée deux fois par jour était semblable à celle de l'empagliflozine 10 mg administrée une fois par jour. Comme attendu, l'empagliflozine 5 mg administrée deux fois par jour a entraîné une  $C_{max}$  plus faible et des concentrations plasmatiques minimales ( $C_{min}$ ) d'empagliflozine plus élevées par rapport à l'empagliflozine 10 mg administrée une fois par jour.

L'administration d'empagliflozine 25 mg après la prise d'un repas à forte teneur en graisse et en calories a entraîné une exposition légèrement plus faible ; l'ASC a diminué d'environ 16 % et la  $C_{max}$  d'environ 37 % par rapport à une prise à jeun. L'effet observé des aliments sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine n'a pas été jugé cliniquement significatif et l'empagliflozine peut être administrée avec ou sans aliments. Des résultats semblables ont été obtenus lorsque les comprimés de Synjardy (empagliflozine/metformine) ont été administrés avec un repas à teneur élevée en lipides et en calories.

#### Distribution

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre a été estimé à 73,8 litres. Suite à l'administration orale d'une solution de [ $^{14}$ C]-empagliflozine à des volontaires sains, la répartition sur les globules rouges était d'environ 37 % et la liaison aux protéines plasmatiques de 86 %.

#### Biotransformation

Aucun métabolite majeur de l'empagliflozine n'a été détecté dans le plasma humain, tel que défini par au moins 10 % du total des composés liés au médicament, et les métabolites les plus abondants étaient trois glucuronides conjugués (les 2-, 3- et 6-O glucuronides). Les études *in vitro* suggèrent que la voie principale du métabolisme de l'empagliflozine chez l'homme est la glucuronidation par les uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransférases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 et UGT1A9.

#### Élimination

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, la demi-vie d'élimination terminale apparente de l'empagliflozine a été estimée à 12,4 heures et la clairance orale apparente de 10,6 l/heure. Les variabilités inter-individuelles et résiduelles pour la clairance orale de l'empagliflozine étaient respectivement de 39,1 % et 35,8 %. Avec une administration une fois par jour, les concentrations plasmatiques d'empagliflozine à l'état d'équilibre étaient atteintes à la cinquième dose. En cohérence avec la demi-vie, une accumulation allant jusqu'à 22 % a été observée à l'état d'équilibre pour l'ASC plasmatique. Suite à l'administration orale d'une solution de [ $^{14}$ C]-empagliflozine à des volontaires sains, environ 96 % de la radioactivité liée au médicament était éliminée dans les fèces (41 %) ou l'urine (54 %). La majorité de la radioactivité liée au médicament retrouvée dans les fèces était le médicament sous forme inchangée et environ la moitié de la radioactivité liée au médicament excrétée dans l'urine était le médicament sous forme inchangée.

#### Populations particulières

##### *Insuffisance rénale*

Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 90 ml/min) et les patients ayant une insuffisance rénale terminale (IRT), l'ASC de l'empagliflozine a augmenté d'environ 18 %, 20 %, 66 % et 48 % respectivement, par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Les concentrations plasmatiques maximales d'empagliflozine étaient similaires chez les sujets ayant une insuffisance rénale modérée et une insuffisance rénale terminale (IRT) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Les concentrations plasmatiques maximales d'empagliflozine étaient environ 20 % plus élevées chez les sujets ayant une insuffisance rénale légère et sévère, par rapport aux patients avec une fonction rénale normale. L'analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance orale apparente de l'empagliflozine diminuait avec une baisse de la clairance de la créatinine, entraînant ainsi une augmentation de l'exposition au médicament.

##### *Insuffisance hépatique*

Chez les sujets avec une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère selon la classification de Child-Pugh, l'ASC de l'empagliflozine a augmenté d'environ 23 %, 47 % et 75 % et la  $C_{max}$  d'environ 4 %, 23 % et 48 % respectivement, par rapport aux sujets avec une fonction hépatique normale.

##### *Indice de masse corporelle*

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, l'indice de masse corporelle (IMC) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine. Dans cette analyse, l'ASC était estimée de 5,82 %, 10,4 % et 17,3 % plus basse chez les sujets avec un IMC de 30, 35 et

45 kg/m<sup>2</sup> respectivement, par rapport aux sujets avec un indice de masse corporelle de 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Sexe*

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, le sexe n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine.

#### *Origine ethnique*

Dans l'analyse pharmacocinétique de population, l'ASC était estimée de 13,5 % plus élevée chez les sujets asiatiques avec un IMC de 25 kg/m<sup>2</sup> que chez les sujets non asiatiques avec un indice de masse corporelle de 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Patients âgés*

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, l'âge n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine.

#### *Population pédiatrique*

Les études pour caractériser la pharmacocinétique de l'empagliflozine dans la population pédiatrique n'ont pas été réalisées.

### Metformine

#### Absorption

Après administration d'une dose orale de metformine, le  $t_{max}$  est atteint en 2,5 heures. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg ou 850 mg de chlorhydrate de metformine est d'environ 50 à 60 % chez des sujets sains. Après administration d'une dose orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces est de 20 à 30 %. Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. La pharmacocinétique de l'absorption de la metformine semble être non linéaire. Aux doses et aux posologies recommandées de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans un délai de 24 à 48 heures et sont généralement inférieures à 1 microgramme/ml. Dans des études cliniques contrôlées, les concentrations plasmatiques maximales de metformine ( $C_{max}$ ) n'ont pas dépassé 5 microgrammes/ml, même aux posologies maximales.

Les aliments diminuent et ralentissent légèrement l'absorption de la metformine. Après administration d'une dose de 850 mg de chlorhydrate de metformine, il a été observé une diminution de 40 % de la concentration plasmatique maximale, une diminution de 25 % de l'ASC et une prolongation de 35 minutes du délai pour atteindre la concentration plasmatique maximale. La pertinence clinique de ces diminutions est inconnues.

#### Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les globules rouges. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et apparaît environ au même moment. Les globules rouges représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution ( $V_d$ ) moyen est compris entre 63 et 276 litres.

#### Biotransformation

La metformine est éliminée dans les urines sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

#### Élimination

La clairance rénale de la metformine est > 400 ml/min, ce qui indique que la metformine est éliminée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Après administration d'une dose orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures.

Quand la fonction rénale est altérée, la clairance rénale diminue proportionnellement à celle de la créatinine si bien que la demi-vie d'élimination est prolongée, ce qui entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de metformine.

## Populations particulières

### *Population pédiatrique*

Étude de dose unique : après l'administration d'une dose unique de chlorhydrate de metformine 500 mg, les enfants ont présenté un profil pharmacocinétique similaire à celui observé chez les adultes sains.

Étude de doses répétées : Après l'administration de doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 7 jours à des enfants, la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) et l'exposition systémique ( $ASC_{0-t}$ ) étaient inférieures d'environ 33 % et 40 %, respectivement, par rapport aux adultes diabétiques ayant reçu des doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 14 jours. La dose étant adaptée individuellement en fonction du contrôle glycémique, la pertinence clinique de ces diminutions est limitée.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Empagliflozine et metformine

Des études de toxicité générale chez le rat d'une durée allant jusqu'à 13 semaines ont été menées avec l'empagliflozine associée à la metformine et n'ont pas révélé d'organes cibles supplémentaires par rapport à l'empagliflozine ou à la metformine en monothérapie. Certaines réponses, telles que les effets sur la physiologie rénale, l'équilibre électrolytique et l'état acido-basique, ont été augmentées par le traitement associé. Cependant, seule une hypochlorémie a été considérée nocive, à des expositions d'environ 9 et 3 fois l'exposition clinique (ASC) de la dose maximale recommandée d'empagliflozine et de metformine, respectivement.

Une étude du développement embryo-foetal chez des rates gravides n'a pas indiqué d'effet tératogène attribué à l'administration concomitante d'empagliflozine et de metformine à des expositions d'environ 14 fois l'exposition clinique (ASC) à l'empagliflozine pour la dose la plus élevée, et 4 fois l'exposition clinique (ASC) à la metformine pour la dose de 2000 mg.

### Empagliflozine

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de tolérance pharmacologique, de génotoxicité, de fertilité et de développement embryonnaire précoce, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études de toxicité menées au long cours sur les rongeurs et les chiens, des signes de toxicité ont été observés à des expositions supérieures ou égales à 10 fois la dose clinique d'empagliflozine. La majorité de la toxicité était cohérente avec la pharmacologie secondaire liée à l'excrétion urinaire de glucose et aux déséquilibres électrolytiques, notamment la perte de poids et de graisse corporelle, l'augmentation de la consommation alimentaire, la diarrhée, la déshydratation, la baisse du glucose sérique et les augmentations d'autres paramètres sériques reflétant une augmentation du métabolisme des protéines et une gluconéogenèse, des modifications urinaires telles que la polyurie et la glycosurie, et des modifications microscopiques dont une minéralisation des reins et de certains tissus mous et vasculaires. Les éléments microscopiques des effets d'une pharmacologie exagérée sur les reins, observés chez certaines espèces, incluaient la dilatation tubulaire et la minéralisation tubulaire et pelvienne à environ 4 fois l'exposition clinique associée à une dose de 25 mg d'empagliflozine sur la base de l'ASC.

L'empagliflozine n'est pas génotoxique.

Dans une étude de carcinogénicité de 2 ans, l'empagliflozine n'a pas augmenté l'incidence de tumeurs chez des rats femelles jusqu'à la dose maximale de 700 mg/kg/jour, qui correspond à environ 72 fois l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine sur la base de l'ASC. Chez les rats mâles, des lésions prolifératives vasculaires bénignes (hémangiomes) du ganglion lymphatique mésentérique,

liées au traitement, ont été observées à la dose maximale, mais pas à la dose de 300 mg/kg/jour, qui correspond à environ 26 fois l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine. Des tumeurs à cellules interstitielles ont été observées dans les testicules avec une incidence plus élevée chez les rats à la dose de 300 mg/kg/jour et plus, mais pas à la dose de 100 mg/kg/jour, qui correspond à environ 18 fois l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine. Ces deux tumeurs sont fréquentes chez les rats et ne sont vraisemblablement pas pertinentes pour l'homme.

L'empagliflozine n'a pas augmenté l'incidence de tumeurs chez des souris femelles jusqu'à la dose maximale de 1000 mg/kg/jour, qui correspond à environ 62 fois l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine. L'empagliflozine a induit des tumeurs rénales chez des souris mâles jusqu'à la dose de 1000 mg/kg/jour, mais pas à la dose de 300 mg/kg/jour, qui correspond à environ 11 fois l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine. Le mécanisme d'action de ces tumeurs est dépendant de la prédisposition naturelle de la souris mâle aux pathologies rénales et à une voie métabolique non superposable à l'homme. Les tumeurs rénales des souris mâles sont considérées non pertinentes pour l'homme.

A des expositions suffisamment supérieures à l'exposition chez l'homme après administration de doses thérapeutiques, l'empagliflozine n'a pas eu d'effets indésirables sur la fertilité ou le développement embryonnaire précoce. L'empagliflozine administrée pendant la période d'organogenèse n'a pas été tératogène. A des doses toxiques pour la mère uniquement, l'empagliflozine a également causé une incurvation des os des membres chez le rat et une augmentation des pertes embryo-foetales chez le lapin.

Dans les études de toxicité pré- et post-natales chez le rat, une diminution du gain de poids de la progéniture a été observée à des expositions maternelles environ 4 fois supérieures à l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine. Aucun effet de ce type n'a été observé à une exposition systémique égale à l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine. La pertinence de ce résultat chez l'homme est incertaine.

Lorsque l'empagliflozine a été administrée du 21<sup>ème</sup> au 90<sup>ème</sup> jours postnatales dans une étude de toxicité juvénile chez le rat, il a été observé une dilatation pelvienne et des tubules rénaux, minime à légère, non nocive, chez les rats juvéniles uniquement à la dose de 100 mg/kg/jour, correspondant approximativement à 11 fois la dose clinique maximale de 25 mg. Ces observations avaient disparu après une période de 13 semaines sans médicament.

## Metformine

Les données non cliniques sur la metformine issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. À la dose de 500 mg/kg/jour administrée à des rats Wistar Hannover, correspondant à 7 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) pour la metformine, une tératogénicité de la metformine a été observée, principalement sous forme d'une augmentation du nombre des malformations squelettiques.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Synjardy 5 mg/850 mg comprimés pelliculés et Synjardy 5 mg/1000 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Amidon de maïs

Copovidone (valeur K nominale de 28)

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Hypromellose

Macrogol 400

Dioxyde de titane (E171)

Talc

Oxyde de fer jaune (E172)

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimés pelliculés et Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimés pelliculés

#### Noyau du comprimé

Amidon de maïs

Copovidone (valeur K nominale de 28)

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Hypromellose

Macrogol 400

Dioxyde de titane (E171)

Talc

Oxyde de fer noir (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

Plaquettes thermoformées perforées en PVC/PVDC/aluminium pour délivrance à l'unité.

Présentations de 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 et 100 x 1 comprimés pelliculés et sous forme de conditionnements multiples contenant 120 (2 packs de 60 x 1), 180 (2 packs de 90 x 1) et 200 (2 packs de 100 x 1) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Allemagne



## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### Synjardy 5 mg/850 mg comprimés pelliculés

EU/1/15/1003/001  
EU/1/15/1003/002  
EU/1/15/1003/003  
EU/1/15/1003/004  
EU/1/15/1003/005  
EU/1/15/1003/037  
EU/1/15/1003/006  
EU/1/15/1003/007  
EU/1/15/1003/008  
EU/1/15/1003/009

### Synjardy 5 mg/1000 mg comprimés pelliculés

EU/1/15/1003/010  
EU/1/15/1003/011  
EU/1/15/1003/012  
EU/1/15/1003/013  
EU/1/15/1003/014  
EU/1/15/1003/038  
EU/1/15/1003/015  
EU/1/15/1003/016  
EU/1/15/1003/017  
EU/1/15/1003/018

### Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimés pelliculés

EU/1/15/1003/019  
EU/1/15/1003/020  
EU/1/15/1003/021  
EU/1/15/1003/022  
EU/1/15/1003/023  
EU/1/15/1003/039  
EU/1/15/1003/024  
EU/1/15/1003/025  
EU/1/15/1003/026  
EU/1/15/1003/027

### Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimés pelliculés

EU/1/15/1003/028  
EU/1/15/1003/029  
EU/1/15/1003/030  
EU/1/15/1003/031  
EU/1/15/1003/032  
EU/1/15/1003/040  
EU/1/15/1003/033  
EU/1/15/1003/034  
EU/1/15/1003/035  
EU/1/15/1003/036

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 27 mai 2015

## **10. DATE DE MISE À 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. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 19400  
Grèce

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 DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### • **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 SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### • **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance 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 de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Synjardy 5 mg/850 mg comprimés pelliculés  
empagliflozine/chlorhydrate de metformine

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

Chaque comprimé contient 5 mg d'empagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 x 1 comprimés pelliculés  
14 x 1 comprimés pelliculés  
30 x 1 comprimés pelliculés  
56 x 1 comprimés pelliculés  
60 x 1 comprimés pelliculés  
90 x 1 comprimés pelliculés  
100 x 1 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1003/001 10 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/002 14 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/003 30 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/004 56 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/005 60 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/037 90 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/006 100 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Synjardy 5 mg/850 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES (perforées)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Synjardy 5 mg/850 mg comprimés  
empagliflozine/metformine HCl

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

Boehringer Ingelheim

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CONDITIONNEMENTS MULTIPLES – ÉTUI INTERMÉDIAIRE SANS CADRE BLEU –  
5 mg/850 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Synjardy 5 mg/850 mg comprimés pelliculés  
empagliflozine/chlorhydrate de metformine

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

Chaque comprimé contient 5 mg d'empagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 x 1 comprimés pelliculés. Composante d'un conditionnement multiple, ne peut être commercialisé séparément.

90 x 1 comprimés pelliculés. Composante d'un conditionnement multiple, ne peut être commercialisé séparément.

100 x 1 comprimés pelliculés. Composante d'un conditionnement multiple, ne peut être commercialisé séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1003/007 120 (2 x 60 x 1) comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Synjardy 5 mg/850 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTIQUETTE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES  
- Y COMPRIS LE CADRE BLEU - 5 mg/850 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Synjardy 5 mg/850 mg comprimés pelliculés  
empagliflozine/chlorhydrate de metformine

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

Chaque comprimé contient 5 mg d'empagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple comprenant 2 packs, chacun contenant 60 x 1 comprimés pelliculés.  
Conditionnement multiple comprenant 2 packs, chacun contenant 90 x 1 comprimés pelliculés.  
Conditionnement multiple comprenant 2 packs, chacun contenant 100 x 1 comprimés pelliculés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON  
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1003/007 120 (2 x 60 x 1) comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/008 180 (2 x 90 x 1) comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/009 200 (2 x 100 x 1) comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Synjardy 5 mg/850 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Synjardy 5 mg/1000 mg comprimés pelliculés  
empagliflozine/chlorhydrate de metformine

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

Chaque comprimé contient 5 mg d'empagliflozine et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 x 1 comprimés pelliculés  
14 x 1 comprimés pelliculés  
30 x 1 comprimés pelliculés  
56 x 1 comprimés pelliculés  
60 x 1 comprimés pelliculés  
90 x 1 comprimés pelliculés  
100 x 1 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1003/010 10 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/011 14 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/012 30 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/013 56 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/014 60 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/038 90 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/015 100 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Synjardy 5 mg/1000 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES (perforées)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Synjardy 5 mg/1000 mg comprimés  
empagliflozine/metformine HCl

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

Boehringer Ingelheim

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****CONDITIONNEMENTS MULTIPLES – ÉTUI INTERMÉDIAIRE SANS CADRE BLEU –  
5 mg/1000 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Synjardy 5 mg/1000 mg comprimés pelliculés  
empagliflozine/chlorhydrate de metformine

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

Chaque comprimé contient 5 mg d'empagliflozine et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 x 1 comprimés pelliculés. Composante d'un conditionnement multiple, ne peut être commercialisé séparément.

90 x 1 comprimés pelliculés. Composante d'un conditionnement multiple, ne peut être commercialisé séparément.

100 x 1 comprimés pelliculés. Composante d'un conditionnement multiple, ne peut être commercialisé séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1003/016 120 (2 x 60 x 1) comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 1) comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Synjardy 5 mg/1000 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTIQUETTE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES  
- Y COMPRIS LE CADRE BLEU - 5 mg/1000 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Synjardy 5 mg/1000 mg comprimés pelliculés  
empagliflozine/chlorhydrate de metformine

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

Chaque comprimé contient 5 mg d'empagliflozine et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple comprenant 2 packs, chacun contenant 60 x 1 comprimés pelliculés.  
Conditionnement multiple comprenant 2 packs, chacun contenant 90 x 1 comprimés pelliculés.  
Conditionnement multiple comprenant 2 packs, chacun contenant 100 x 1 comprimés pelliculés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON  
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1003/016 120 (2 x 60 x 1) comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/017 180 (2 x 90 x 1) comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/018 200 (2 x 100 x 1) comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Synjardy 5 mg/1000 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimés pelliculés  
empagliflozine/chlorhydrate de metformine

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

Chaque comprimé contient 12,5 mg d'empagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 x 1 comprimés pelliculés  
14 x 1 comprimés pelliculés  
30 x 1 comprimés pelliculés  
56 x 1 comprimés pelliculés  
60 x 1 comprimés pelliculés  
90 x 1 comprimés pelliculés  
100 x 1 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1003/019 10 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/020 14 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/021 30 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/022 56 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/023 60 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/039 90 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/024 100 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES (perforées)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimés  
empagliflozine/metformine HCl

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

Boehringer Ingelheim

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CONDITIONNEMENTS MULTIPLES – ÉTUI INTERMÉDIAIRE SANS CADRE BLEU –  
12,5 mg/850 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimés pelliculés  
empagliflozine/chlorhydrate de metformine

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

Chaque comprimé contient 12,5 mg d'empagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 x 1 comprimés pelliculés. Composante d'un conditionnement multiple, ne peut être commercialisé séparément.

90 x 1 comprimés pelliculés. Composante d'un conditionnement multiple, ne peut être commercialisé séparément.

100 x 1 comprimés pelliculés. Composante d'un conditionnement multiple, ne peut être commercialisé séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**



**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1003/025 120 (2 x 60 x 1) comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTIQUETTE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES  
- Y COMPRIS LE CADRE BLEU - 12,5 mg/850 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimés pelliculés  
empagliflozine/chlorhydrate de metformine

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

Chaque comprimé contient 12,5 mg d'empagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple comprenant 2 packs, chacun contenant 60 x 1 comprimés pelliculés.  
Conditionnement multiple comprenant 2 packs, chacun contenant 90 x 1 comprimés pelliculés.  
Conditionnement multiple comprenant 2 packs, chacun contenant 100 x 1 comprimés pelliculés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON  
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1003/025 120 (2 x 60 x 1) comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/026 180 (2 x 90 x 1) comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/027 200 (2 x 100 x 1) comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/850 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimés pelliculés  
empagliflozine/chlorhydrate de metformine

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

Chaque comprimé contient 12,5 mg d'empagliflozine et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 x 1 comprimés pelliculés  
14 x 1 comprimés pelliculés  
30 x 1 comprimés pelliculés  
56 x 1 comprimés pelliculés  
60 x 1 comprimés pelliculés  
90 x 1 comprimés pelliculés  
100 x 1 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1003/028 10 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/029 14 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/030 30 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/031 56 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/032 60 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/040 90 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/033 100 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES (perforées)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimés  
empagliflozine/metformine HCl

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

Boehringer Ingelheim

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CONDITIONNEMENTS MULTIPLES – ÉTUI INTERMÉDIAIRE SANS CADRE BLEU –  
12,5 mg/1000 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimés pelliculés  
empagliflozine/chlorhydrate de metformine

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

Chaque comprimé contient 12,5 mg d'empagliflozine et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 x 1 comprimés pelliculés. Composante d'un conditionnement multiple, ne peut être commercialisé séparément.

90 x 1 comprimés pelliculés. Composante d'un conditionnement multiple, ne peut être commercialisé séparément.

100 x 1 comprimés pelliculés. Composante d'un conditionnement multiple, ne peut être commercialisé séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1003/034 120 (2 x 60 x 1) comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTIQUETTE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES  
- Y COMPRIS LE CADRE BLEU - 12,5 mg/1000 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimés pelliculés  
empagliflozine/chlorhydrate de metformine

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

Chaque comprimé contient 12,5 mg d'empagliflozine et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple comprenant 2 packs, chacun contenant 60 x 1 comprimés pelliculés.  
Conditionnement multiple comprenant 2 packs, chacun contenant 90 x 1 comprimés pelliculés.  
Conditionnement multiple comprenant 2 packs, chacun contenant 100 x 1 comprimés pelliculés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON  
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1003/034 120 (2 x 60 x 1) comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/035 180 (2 x 90 x 1) comprimés pelliculés  
EU/1/15/1003/036 200 (2 x 100 x 1) comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Synjardy 12,5 mg/1000 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

**Synjardy 5 mg/850 mg comprimés pelliculés**  
**Synjardy 5 mg/1000 mg comprimés pelliculés**  
**Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimés pelliculés**  
**Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimés pelliculés**  
Empagliflozine/chlorhydrate de metformine

▼ 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. 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 Synjardy et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Synjardy
3. Comment prendre Synjardy
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Synjardy
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Synjardy et dans quels cas est-il utilisé

Synjardy est un médicament antidiabétique contenant deux substances actives, l'empagliflozine et la metformine.

- L'empagliflozine agit en bloquant une protéine située au niveau des reins appelée cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Après filtration du glucose par les reins, le SGLT2 empêche la perte du glucose (sucre présent dans le sang) dans l'urine en le réabsorbant vers la circulation sanguine. En bloquant cette protéine, le médicament entraîne l'élimination du glucose, du sodium (sel) et d'eau par les urines. Les taux de sucre dans le sang, qui sont trop élevés en raison de votre diabète de type 2, sont ainsi réduits.
- La metformine agit de manière différente en réduisant les taux de sucre dans le sang, principalement en bloquant la production de glucose dans le foie.

Synjardy est utilisé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique pour traiter le diabète de type 2 chez les patients adultes (âgés de 18 ans et plus) dont le diabète ne peut pas être contrôlé par l'ajout de metformine seule ou de metformine associée à d'autres médicaments antidiabétiques.

Synjardy peut également être associé à d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Il peut s'agir de médicaments à prendre par voie orale ou administrés par voie injectable, comme l'insuline.

En outre, Synjardy peut être utilisé comme alternative à la prise d'empagliflozine et de metformine sous forme de comprimés individuels. Afin d'éviter un surdosage, vous devez arrêter de prendre les comprimés d'empagliflozine et de metformine séparément si vous prenez ce médicament.

Il est important pour vous que vous poursuiviez votre régime alimentaire et l'exercice physique comme vous l'a expliqué votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Qu'est-ce que le diabète de type 2 ?

Le diabète de type 2 est une maladie qui est liée à la fois à vos gènes et à votre style de vie. Si vous avez un diabète de type 2, votre pancréas ne fabrique pas assez d'insuline pour contrôler le taux de glucose dans votre sang, et votre organisme n'est pas en mesure d'utiliser sa propre insuline de manière efficace. Ceci engendre des taux élevés de glucose dans votre sang, qui peuvent entraîner des problèmes médicaux tels que des maladies cardiaques, des maladies rénales, la cécité (être aveugle) et une mauvaise circulation dans les membres.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Synjardy

**Ne prenez jamais Synjardy :**

- si vous êtes allergique à l'empagliflozine, la metformine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous souffrez d'une détérioration sévère de la fonction rénale ;
- si vous avez un diabète non contrôlé avec, par exemple, une hyperglycémie sévère (taux élevé de glucose dans le sang), des nausées, des vomissements, une diarrhée, une perte de poids rapide, une acidose lactique (voir « Risque d'acidose lactique » ci-dessous) ou une acidocétose. En cas d'acidocétose, les substances appelées « corps cétoniques » s'accumulent dans le sang ce qui peut conduire à un pré-coma diabétique. Les symptômes comprennent des douleurs à l'estomac, une respiration rapide et profonde, une somnolence ou si votre haleine présente une odeur fruitée inhabituelle ;
- si vous avez des antécédents de pré-coma diabétique ;
- si vous avez une infection sévère telle qu'une infection affectant vos poumons, vos bronches ou vos reins. Les infections sévères peuvent induire des problèmes rénaux qui peuvent vous exposer au risque d'acidose lactique (voir « Mises en garde et précautions ») ;
- si votre organisme a perdu beaucoup d'eau (déshydratation), par ex. dû à une diarrhée prolongée ou sévère, ou si vous avez vomi plusieurs fois de suite. La déshydratation peut induire des problèmes rénaux, susceptibles de vous exposer à un risque d'acidose lactique (voir « Mises en garde et précautions ») ;
- si vous êtes traité(e) pour une insuffisance cardiaque aiguë ou si vous avez eu récemment une crise cardiaque, si vous avez des problèmes circulatoires sévères (tels qu'un « choc ») ou avez des difficultés respiratoires. Cela peut induire un manque d'oxygène dans les tissus susceptible de vous exposer à un risque d'acidose lactique (voir « Mises en garde et précautions ») ;
- si vous avez des problèmes hépatiques ;
- si vous consommez des quantités excessives d'alcool que ce soit tous les jours ou seulement de temps en temps (voir la rubrique « Synjardy avec de l'alcool »).

### **Avertissements et précautions**

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

- sur ce que vous pouvez faire pour éviter la déshydratation.
- si vous avez un « diabète de type 1 » – ce type de diabète se déclare généralement quand vous êtes jeune et dans ce cas votre corps ne fabrique plus du tout d'insuline ;
- si vous avez une perte de poids rapide, des nausées ou des vomissements, des douleurs abdominales, une soif excessive, une respiration rapide et profonde, une confusion, une somnolence ou une fatigue inhabituelle, une haleine à l'odeur sucrée, un goût sucré ou métallique dans la bouche ou une odeur inhabituelle de votre urine ou transpiration. Contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche. Ces symptômes pourraient être des signes d'une « acidocétose diabétique », un problème qui peut apparaître au cours du diabète en raison d'une augmentation des taux de « corps cétoniques » dans l'urine et le sang, et mis en évidence par des tests. Le risque de survenue d'une acidocétose diabétique peut être augmenté dans les cas suivants : jeûne prolongé, consommation excessive d'alcool, déshydratation,

réduction soudaine de la dose d'insuline ou besoin accru en insuline en raison d'une chirurgie majeure ou d'une maladie grave.

- si vous avez 75 ans ou plus, étant donné que l'augmentation du volume de vos urines due au médicament peut affecter l'équilibre hydrique de votre corps et augmenter votre risque de déshydratation. Les signes possibles sont énumérés dans la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels » sous le titre « déshydratation » ;
- si vous avez 85 ans ou plus car vous ne devez pas débiter le traitement par Synjardy ;
- si vous avez une infection grave des reins ou des voies urinaires avec de la fièvre. Votre médecin peut vous demander d'arrêter de prendre Synjardy jusqu'à ce que vous soyez rétabli(e) ;

### **Risque d'acidose lactique.**

Synjardy peut provoquer un effet indésirable rare, mais très grave, appelé « acidose lactique », en particulier si vos reins ne fonctionnent pas correctement. Le risque de développer une acidose lactique augmente également en cas de diabète mal contrôlé, d'infections graves, de jeûne prolongé ou de consommation d'alcool, de déshydratation (voir informations complémentaires ci-dessous), de problèmes au foie et toutes autres affections médicales pour lesquelles une partie du corps reçoit un apport réduit en oxygène (les maladies cardiaques aiguës sévères, par exemple).

Si l'une de ces situations s'applique à vous, adressez-vous à votre médecin pour recevoir des instructions supplémentaires.

**Arrêtez immédiatement de prendre Synjardy pendant une courte période si vous souffrez d'une affection susceptible d'être associée à une déshydratation** (perte importante de liquides corporels) tels des vomissements sévères, de la diarrhée, de la fièvre, une exposition à la chaleur ou si vous buvez moins de liquides que d'habitude. Adressez-vous à votre médecin pour obtenir des instructions supplémentaires.

**Arrêtez de prendre Synjardy et contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche si vous présentez les symptômes d'une acidose lactique**, car cette affection peut entraîner un coma.

Les symptômes de l'acidose lactique comprennent :

- vomissements
- maux d'estomac (douleurs abdominales)
- crampes musculaires
- sensation générale de malaise associée à une grande fatigue
- difficultés à respirer
- diminution de la température corporelle et du rythme cardiaque

L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée à l'hôpital.

Si vous devez subir une opération chirurgicale importante, arrêtez de prendre Synjardy au moment de l'opération et pendant un certain temps après l'intervention. Votre médecin décidera du moment où vous devrez arrêter et reprendre votre traitement par Synjardy.

Pendant votre traitement par Synjardy, votre médecin contrôlera votre fonction rénale au moins une fois par an ou plus fréquemment si vous êtes âgé(e) et/ou si votre fonction rénale s'est détériorée.

### **Soins des pieds**

Comme pour tous les patients diabétiques, il est important de prendre soin régulièrement de vos pieds et de suivre tout autre conseil concernant les soins des pieds donné par votre professionnel de santé.

### **Glucose urinaire/Glycosurie**

En raison du mécanisme d'action de ce médicament, la recherche de sucre dans vos urines donnera un résultat positif tant que vous prenez ce médicament.

### **Enfants et adolescents**

Ce médicament n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié chez ces patients.

### **Autres médicaments et Synjardy**

Si vous devez recevoir une injection d'un produit de contraste contenant de l'iode, par exemple, pour une radiographie ou un scanner, vous devez arrêter de prendre Synjardy avant ou au moment de l'injection. Votre médecin décidera du moment où vous devrez arrêter et reprendre la prise de votre traitement par Synjardy.

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Vous devrez peut-être passer plus fréquemment des tests de la glycémie ou de la fonction rénale ou votre médecin devra peut-être ajuster la posologie de Synjardy. Il est particulièrement important de signaler les médicaments suivants :

- les médicaments qui augmentent la production d'urine (diurétiques), Synjardy pouvant augmenter le risque d'une perte trop importante de liquide. Votre médecin peut vous demander d'arrêter de prendre Synjardy. Les signes possibles de perte trop importante de liquides corporels sont énumérés dans la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ».
- d'autres médicaments pour faire baisser votre glycémie tels que de l'insuline ou un « sulfamide hypoglycémiant ». Votre médecin peut vouloir baisser la dose de ces autres médicaments pour éviter que le taux de sucre dans votre sang ne descende trop bas (hypoglycémie).
- cimétidine, un médicament utilisé pour traiter les troubles d'estomac.
- des bronchodilatateurs (bêta-2 agonistes) utilisés pour traiter l'asthme.
- des corticoïdes (administrés par voie orale, sous forme d'injection ou inhalés), utilisés pour traiter l'inflammation dans des maladies telles que l'asthme et l'arthrite.
- des médicaments utilisés pour traiter la douleur et l'inflammation (AINS ou inhibiteurs de la COX-2, tels que l'ibuprofène et le célécoxib).
- certains médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (inhibiteurs de l'ECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II).
- des médicaments contenant de l'alcool (voir la rubrique 2 « Synjardy avec de l'alcool »).
- des produits de contraste iodés (médicaments utilisés pendant les radiographies, voir la rubrique 2 « Avertissements et précautions »).

### **Synjardy avec de l'alcool**

Éviter une consommation excessive d'alcool pendant la prise de Synjardy, car cela peut augmenter le risque d'acidose lactique (voir la rubrique « Avertissements et précautions »).

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

N'utilisez pas Synjardy si vous êtes enceinte. Il n'a pas été établi si ce médicament pouvait être nocif pour l'enfant à naître.

De petites quantités de metformine passent dans le lait maternel humain. Il n'a pas été établi si l'empagliflozine passe dans le lait maternel humain. N'utilisez pas Synjardy si vous allaitez.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Synjardy a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

La prise de ce médicament en association avec des médicaments appelés sulfamides hypoglycémiantes ou avec l'insuline peut entraîner une diminution trop importante du taux de sucre dans votre sang (hypoglycémie), ce qui peut entraîner des symptômes tels que tremblements, transpiration et troubles de la vision, et peut altérer votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines si vous avez des étourdissements quand vous prenez Synjardy.

### 3. Comment prendre Synjardy

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

#### Quelle dose prendre

La dose de Synjardy varie en fonction de votre état et des doses de médicaments antidiabétiques que vous prenez actuellement. Votre médecin ajustera la dose selon vos besoins et vous indiquera exactement quel dosage de médicament vous devez prendre.

La dose recommandée est d'un comprimé deux fois par jour.

Votre médecin débutera normalement votre traitement par Synjardy en prescrivant le dosage de comprimé apportant la même dose de metformine que celle que vous prenez déjà (850 mg ou 1000 mg deux fois par jour) et la dose la plus faible d'empagliflozine (5 mg deux fois par jour). Si vous prenez déjà les deux médicaments séparément, votre médecin débutera le traitement avec des comprimés de Synjardy apportant la même quantité de substances actives que ces deux médicaments. Si votre fonction rénale est réduite, votre médecin pourra vous prescrire une dose plus faible.

#### Prise du médicament

- Avalez le comprimé entier avec de l'eau.
- Prenez les comprimés au moment du repas afin de réduire le risque de maux d'estomac.
- Prenez un comprimé deux fois par jour par voie orale.

Votre médecin peut vous prescrire Synjardy avec un autre médicament antidiabétique. Souvenez-vous de prendre tous les médicaments selon les instructions de votre médecin afin d'obtenir les meilleurs résultats pour votre santé. Votre médecin peut avoir besoin d'ajuster vos doses afin de contrôler votre taux de sucre dans le sang.

Un régime alimentaire et l'exercice physique peuvent aider votre corps à mieux utiliser le sucre de votre sang. Il est important de continuer le régime alimentaire et l'exercice physique recommandés par votre médecin pendant que vous prenez Synjardy.

#### Si vous avez pris plus de Synjardy que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés de Synjardy que vous n'auriez dû, vous pourriez avoir une acidose lactique. Les symptômes de l'acidose lactique ne sont pas spécifiques ; il peut s'agir d'une sensation de malaise ou de nausées, de vomissements, de maux de ventre avec crampes musculaires, d'une sensation générale de malaise accompagnée d'une fatigue intense et de difficultés à respirer. D'autres symptômes sont une diminution de la température corporelle et des battements cardiaques. **Si cela vous arrive, vous pourriez avoir immédiatement besoin d'un traitement à l'hôpital car l'acidose lactique peut entraîner un coma. Arrêtez immédiatement de prendre ce médicament et contactez un médecin ou rendez-vous en urgence à l'hôpital le plus proche (voir la rubrique 2). Emmenez la boîte de médicament avec vous.**

#### Si vous oubliez de prendre Synjardy

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Si vous ne vous en apercevez qu'au moment de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et reprenez votre rythme normal. Ne prenez pas de dose double de ce médicament.

#### Si vous arrêtez de prendre Synjardy

N'arrêtez pas de prendre Synjardy sans avoir consulté votre médecin au préalable. Le taux de sucre dans votre sang pourrait augmenter si vous arrêtez de prendre Synjardy.

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. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

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

##### **Acidose lactique, très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000).**

Synjardy peut provoquer un effet indésirable très rare mais grave appelé acidose lactique (voir rubrique « Avertissements et précautions »). Si cela arrive, **arrêtez de prendre Synjardy et contactez immédiatement un médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche**, car l'acidose lactique peut entraîner un coma.

##### **Acidocétose diabétique, rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)**

Les signes de l'acidocétose diabétique sont (voir rubrique 2, « Avertissements et précautions ») :

- taux augmentés de « corps cétoniques » dans l'urine ou le sang
- perte de poids rapide
- nausées ou vomissements
- douleurs abdominales
- soif excessive
- respiration rapide et profonde
- confusion
- somnolence ou fatigue inhabituelle
- une haleine à l'odeur sucrée, un goût sucré ou métallique dans la bouche ou une odeur inhabituelle de votre urine ou transpiration.

Ces symptômes peuvent apparaître indépendamment du taux de glucose dans le sang. Votre médecin peut décider d'interrompre momentanément ou d'arrêter définitivement votre traitement par Synjardy.

**Contactez votre médecin dès que possible si vous remarquez les effets indésirables suivants :**

##### **Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie), très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10)**

Si vous prenez Synjardy avec un autre médicament qui peut provoquer une baisse de votre glycémie, tel qu'un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline, vous avez un risque accru d'avoir un taux de sucre dans le sang trop bas. Les signes d'hypoglycémie peuvent inclure :

- tremblements, transpiration, sensation d'anxiété ou de confusion importante, accélération des battements du cœur
- faim excessive, mal de tête

Votre médecin vous indiquera comment traiter une hypoglycémie et ce qu'il faut faire si vous présentez les signes ci-dessus. Si vous avez des symptômes d'hypoglycémie, prenez des comprimés de glucose, mangez un en-cas à haute teneur en sucre ou buvez un jus de fruit. Mesurez votre glycémie si possible et reposez-vous.

##### **Infection des voies urinaires, fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)**

Les signes d'infection des voies urinaires sont :

- sensation de brûlure quand vous urinez
- l'urine a un aspect trouble
- douleurs dans la région pelvienne ou au milieu du dos (lorsque les reins sont infectés)

Une envie pressante d'uriner ou un besoin plus fréquent d'uriner peuvent être dus au mécanisme d'action de Synjardy, mais ils peuvent également être des signes d'infection urinaire. Si vous remarquez une augmentation de ces symptômes, vous devez aussi contacter votre médecin.

### **Déshydratation, peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)**

Les signes de déshydratation ne sont pas spécifiques mais peuvent inclure :

- soif inhabituelle
- étourdissement ou sensation vertigineuse en se levant
- évanouissement ou perte de conscience

### **Autres effets indésirables au cours du traitement par Synjardy :**

Très fréquent

- mal au cœur (nausée), vomissements
- diarrhée ou mal au ventre
- perte d'appétit

Fréquent

- infection génitale par des champignons (mycose)
- uriner plus que d'habitude ou avoir besoin d'uriner plus souvent
- démangeaisons
- modifications du goût des aliments
- soif
- les analyses sanguines peuvent mettre en évidence une modification du taux de cholestérol sanguin (graisse dans le sang)

Peu fréquent

- effort ou douleur en urinant
- les tests sanguins peuvent montrer des modifications concernant la fonction rénale (créatinine ou urée)
- les analyses sanguines peuvent mettre en évidence une augmentation du nombre de globules rouges dans le sang (hématocrite)

Très rare

- baisse du taux de vitamine B12 dans le sang
- résultats anormaux des examens de la fonction hépatique, inflammation du foie (hépatite)
- rougeur de la peau (érythème) ou éruption cutanée avec démangeaisons (urticaire)

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou 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 Synjardy**

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 et la boîte après 'EXP'. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou semble avoir été manipulé.

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 Synjardy

Les substances actives sont l'empagliflozine et la metformine.

Chaque comprimé pelliculé de Synjardy 5 mg/850 mg (comprimé) contient 5 mg d'empagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Chaque comprimé pelliculé de Synjardy 5 mg/1000 mg (comprimé) contient 5 mg d'empagliflozine et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

Chaque comprimé pelliculé de Synjardy 12,5 mg/850 mg (comprimé) contient 12,5 mg d'empagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Chaque comprimé pelliculé de Synjardy 12,5 mg/1000 mg (comprimé) contient 12,5 mg d'empagliflozine et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

Les autres composants sont :

- Noyau du comprimé : amidon de maïs, copovidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium
- Pelliculage: hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171), talc.  
Synjardy 5 mg/850 mg et Synjardy 5 mg/1000 mg comprimés contiennent également de l'oxyde de fer jaune (E172). Synjardy 12,5 mg/850 mg et Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimés contiennent également de l'oxyde de fer noir (E172) et de l'oxyde de fer rouge (E172).

### Comment se présente Synjardy et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Synjardy 5 mg/850 mg sont blanc jaunâtre, ovales et biconvexes. Ils portent la mention gravée « S5 » et le logo de Boehringer Ingelheim sur une face et la mention gravée « 850 » sur l'autre face. Le comprimé fait 19,2 mm de long et 9,4 mm de large.

Les comprimés pelliculés de Synjardy 5 mg/1000 mg sont jaune brunâtre, ovales et biconvexes. Ils portent la mention gravée « S5 » et le logo de Boehringer Ingelheim sur une face et la mention gravée « 1000 » sur l'autre face. Le comprimé fait 21,1 mm de long et 9,7 mm de large.

Les comprimés pelliculés de Synjardy 12,5 mg/850 mg sont blanc rosâtre, ovales et biconvexes. Ils portent la mention gravée « S12 » et le logo de Boehringer Ingelheim sur une face et la mention gravée « 850 » sur l'autre face. Le comprimé fait 19,2 mm de long et 9,4 mm de large.

Les comprimés pelliculés de Synjardy 12,5 mg/1000 mg sont violet brunâtre foncé, ovales et biconvexes. Ils portent la mention gravée « S12 » et le logo de Boehringer Ingelheim sur une face et la mention gravée « 1000 » sur l'autre face. Le comprimé fait 21,1 mm de long et 9,7 mm de large.

Les comprimés sont disponibles en plaquettes thermoformées perforées en PVC/PVDC/aluminium pour délivrance à l'unité. Les présentations sont de 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, et 100 x 1 comprimés pelliculés et conditionnements multiples contenant 120 (2 packs de 60 x 1), 180 (2 packs de 90 x 1) et 200 (2 packs de 100 x 1) comprimés pelliculés.

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

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

**Fabricant**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 19400  
Grèce

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**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel : +32 2 773 33 11

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tél.: +370 37 473 922

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel : +32 2 773 33 11

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tél: +420 234 655 111

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tél.: +36 1 299 89 00

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Malte**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tél: +44 1344 424 600

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tél: +49 (0) 800 77 90 900

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tél: +31 (0) 800 22 55 889

Lilly Deutschland GmbH

Tél. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tél: +372 612 8000

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tél: +43 1 80 105-0

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tél: +34 93 404 51 00

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tél.: +48 22 699 0 699

Lilly S.A.

Tél: +34 91 663 50 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.  
Tél: +351 21 313 53 00

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tél: +351 21 412 66 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tél: +385 1 2444 600

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala București  
Tél: +40 21 302 28 00

**Irlande**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tél: +353 1 295 9620

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tél: +353 1 661 4377

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tél: +39 02 5355 1

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tél: +39 055 42571

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tél: +371 67 240 011

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tél: +386 1 586 40 00

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tél: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tél: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tél: +46 8 721 21 00

**Royaume-Uni**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tél: +44 1344 424 600

Eli Lilly and Company Limited  
Tél: +44 1256 315 000

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

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

**ANNEXE IV**

**Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) sont utilisés avec l'alimentation et l'exercice chez les patients présentant un diabète de type 2, soit seuls soit en association avec d'autres médicaments antidiabétiques.

En mars 2016, l'EMA a été informée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) de la canagliflozine d'une incidence environ deux fois plus élevée d'amputations d'un membre inférieur chez les patients traités par canagliflozine comparativement à ceux traités par placebo, observée dans l'étude CANVAS sur les effets cardiovasculaires (CV), actuellement en cours et parrainée par le TAMM. Par ailleurs, une analyse de l'étude sur les effets rénaux CANVAS-R, actuellement menée sur une population similaire à celle de CANVAS, a montré un déséquilibre numérique en ce qui concerne les cas d'amputation.

À la suite des informations reçues par l'EMA, le Comité indépendant de surveillance des données des études CANVAS et CANVAS-R, qui a accès à l'ensemble des résultats CV et des données de sécurité non aveugles, a recommandé que l'étude se poursuive, que des mesures soient prises pour minimiser ce risque potentiel et que les participants soient correctement informés au sujet de ce risque.

La Commission européenne (CE) a ouvert une procédure en vertu de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 le 15 avril 2016. Il a été demandé au PRAC d'évaluer l'impact sur le rapport bénéfice/risque des médicaments à base de canagliflozine, de déterminer s'il s'agit d'un problème de classe et de formuler une recommandation au plus tard le 31 mars 2017 sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché concernées doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées et si des mesures provisoires sont nécessaires pour assurer l'utilisation sûre et efficace de ces médicaments.

Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC) a été distribuée le 2 mai 2016 afin d'informer ceux-ci qu'une incidence deux fois plus élevée d'amputations d'un membre inférieur (principalement de l'orteil) avait été observée dans un essai clinique portant sur la canagliflozine. Par ailleurs, la nécessité de conseiller les patients en ce qui concerne l'importance des soins préventifs de routine des pieds a été soulignée. Dans la communication, il était également demandé aux professionnels de la santé d'envisager l'interruption du traitement chez les patients qui développent des facteurs de risque d'amputation.

Par ailleurs, le PRAC a estimé qu'un effet de classe ne pouvait être exclu, étant donné que tous les inhibiteurs du SGLT2 partagent le même mécanisme d'action, que le mécanisme qui pourrait être à l'origine d'un risque d'amputation accru n'est pas connu, et qu'une cause sous-jacente spécifique aux seuls médicaments à base de canagliflozine ne peut être identifiée pour le moment. Par conséquent, la CE a demandé, le 6 juillet 2016, d'étendre la procédure actuelle à tous les produits autorisés de la classe des inhibiteurs du SGLT2.

### Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Après évaluation de l'ensemble des données disponibles, le PRAC a estimé que les données de plus en plus nombreuses sur l'amputation dans les essais cliniques CANVAS et CANVAS-R confirment un risque d'amputation accru lié à la canagliflozine; il est peu probable que la différence entre le risque d'amputation observé sous canagliflozine et celui observé sous placebo soit due au hasard. Le PRAC a également considéré que les données sur les cas d'amputation issues des essais cliniques et de la surveillance après mise sur le marché relatives aux médicaments à base de dapagliflozine et d'empagliflozine ne sont pas disponibles dans la même mesure que celles relatives aux médicaments à base de canagliflozine, ou que la collecte de données présentait certaines limites.

Le PRAC a également estimé qu'il est actuellement impossible d'identifier une cause sous-jacente des déséquilibres observés au niveau du risque d'amputation qui serait imputable de manière spécifique



aux médicaments à base de canagliflozine et non aux autres produits de la classe. Tous les membres de la classe partagent le même mode d'action et il n'existe aucun mécanisme sous-jacent confirmé spécifique à la canagliflozine. Le mécanisme d'action qui permettrait de comprendre quels patients sont exposés à ce risque est par conséquent toujours méconnu.

Le PRAC a constaté qu'un risque d'amputation accru n'apparaît jusqu'à présent que sous canagliflozine, mais une étude de grande envergure sur les effets cardiovasculaires (DECLARE) est toujours en cours pour la dapagliflozine et des cas d'amputation n'ont pas été systématiquement observés dans le cadre d'une étude de grande envergure sur les effets cardiovasculaires menée avec l'empagliflozine (EMPA-REG). Il est donc actuellement impossible d'établir que le risque d'amputation accru est un effet de classe ou non.

Par conséquent, après évaluation de l'ensemble des données soumises, au vu de ce qui précède, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des produits visés ci-dessus reste positif, mais a estimé que des modifications des informations sur le produit de tous les inhibiteurs du SGLT2 autorisés, à savoir l'ajout d'informations sur le risque d'amputation d'un membre inférieur, ainsi que des activités de pharmacovigilance supplémentaires à refléter dans le plan de gestion des risques, sont justifiées. Les études CANVAS et CANVAS-R et les études CREDENCE et DECLARE devraient se terminer respectivement en 2017 et 2020. L'analyse finale de ces études, après levée de l'insu, fournira des informations supplémentaires sur le rapport bénéfice/risque des inhibiteurs du SGLT2, plus particulièrement en ce qui concerne le risque d'amputation d'un membre inférieur.

### **Motifs de la recommandation du PRAC**

Considérant que:

- le PRAC a tenu compte de la procédure relevant de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 pour les produits énumérés à l'annexe A;
- le PRAC a examiné la totalité des données soumises par les titulaires des autorisations de mise sur le marché en relation avec le risque d'amputation d'un membre inférieur chez les patients traités par inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) pour le diabète de type 2;
- le PRAC a estimé que les données disponibles sur l'amputation dans les essais cliniques CANVAS et CANVAS-R confirment que le traitement par canagliflozine peut contribuer à un risque accru d'amputation d'un membre inférieur, principalement de l'orteil;
- le PRAC a également estimé que le mécanisme d'action, permettant de comprendre quels patients sont exposés à ce risque, est toujours méconnu;
- le PRAC a considéré qu'il est actuellement impossible d'identifier une cause sous-jacente des déséquilibres observés au niveau du risque d'amputation qui serait imputable de manière spécifique aux médicaments à base de canagliflozine et non aux autres produits de la classe;
- le PRAC a constaté que les données sur les cas d'amputation issues des essais cliniques et de la surveillance après mise sur le marché relatives aux médicaments à base de dapagliflozine et d'empagliflozine ne sont pas disponibles dans la même mesure que celles relatives aux médicaments à base de canagliflozine, ou que la collecte de données présentait certaines limites;
- le PRAC a par conséquent considéré que le risque peut constituer un éventuel effet de classe;
- étant donné qu'aucun facteur de risque spécifique n'a pu être identifié à l'exception des facteurs de risque d'amputation généraux contribuant potentiellement à ces cas, le PRAC a recommandé que les patients soient conseillés sur les soins préventifs de routine des pieds et sur l'importance de veiller à une bonne hydratation en tant que conseils généraux pour prévenir l'amputation;

- le PRAC a donc estimé que le risque d'amputation d'un membre inférieur doit être inclus dans les informations sur le produit de tous les produits énumérés à l'annexe A, avec une mise en garde destinée aux professionnels de la santé et aux patients soulignant l'importance des soins préventifs de routine des pieds. La mise en garde relative à la canagliflozine comprend également des informations selon lesquelles il peut être envisagé d'interrompre le traitement chez les patients qui développent des facteurs de risque d'amputation. En ce qui concerne la canagliflozine, les amputations d'un membre inférieur (principalement de l'orteil) ont également été incluses dans les informations sur le produit en tant qu'effet indésirable;
- le PRAC a également estimé que des informations supplémentaires sur les cas d'amputation devaient être collectées au moyen de cahiers d'observation (CRF - *case report forms*) adéquats pour les essais cliniques, de questionnaires de suivi pour les cas survenus après mise sur le marché, de l'utilisation des listes de termes privilégiés fréquents MedDRA pour les facteurs de risque d'amputation, et de méta-analyses d'études de grande envergure, y compris des études sur les effets cardiovasculaires. Tous les plans de gestion des risques doivent être mis à jour en conséquence au moyen d'une modification adéquate à présenter au plus tard un mois après la décision de la Commission européenne.

Le PRAC a donc conclu que le rapport bénéfice/risque des produits à base d'inhibiteurs du SGLT2 identifiés à l'annexe A reste favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit et des activités de pharmacovigilance supplémentaires à refléter dans le plan de gestion des risques.

Par conséquent, le PRAC a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des produits visés ci-dessus énoncés à l'annexe A, pour lesquels les rubriques concernées des résumés des caractéristiques du produit et des notices sont exposées à l'annexe III des recommandations du PRAC.

### **Avis du CHMP**

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.

#### ***Conclusions générales***

Par conséquent, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque de Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance et Synjardy reste favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit décrites ci-dessus.

Le CHMP recommande donc la modification des termes des autorisations de mise sur le marché de Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance et Synjardy.