



forxiga[®]
(dapagliflozine) 10mg

1^{er} iSGLT2
disponible en France*



**AGIR
AUJOURD'HUI**

**POUR
DEMAIN**

iSGLT2 : Inhibiteur du co-transporteur
de sodium-glucose de type 2.

* Date de commercialisation 06/04/2020.

AstraZeneca 

FORXIGA® 10 mg est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique :

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

Voir rubriques Mise en garde spéciale et précautions d'emploi, Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacodynamiques du RCP pour les résultats des études concernant les associations de traitements, les effets sur le contrôle glycémique ainsi que les événements cardiovasculaires et les populations étudiées.

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, en endocrinologie - diabétologie - nutrition ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.

FORXIGA® 10 mg est un médicament supplémentaire dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé :

En monothérapie

SMR* insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale (inscription non sollicitée par le laboratoire).

Selon les recommandations de la HAS, si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, une monothérapie doit être instaurée avec la metformine en 1^{re} intention ou, en cas de contre-indications, les sulfamides hypoglycémiant³.

En bithérapie

- En association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant (Agréé aux collectivités - Remboursement Sécurité Sociale à 30%) ;
- En association à un sulfamide hypoglycémiant (Agréé aux collectivités - Remboursement Sécurité Sociale à 30%).

SMR* jugé insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en association à l'insuline (Non remboursable).

En trithérapie

- En association à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiant, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés (Agréé aux collectivités - Remboursement Sécurité Sociale à 30%) ;
- En association à l'insuline et à la metformine, après échec de l'association insuline/metformine (Agréé aux collectivités - Remboursement Sécurité Sociale à 30%).

En association à la metformine et à la sitagliptine, la dapagliflozine n'a pas de place dans le traitement du diabète de type 2, en l'absence de données cliniques pertinentes (Non remboursable).

* SMR : Service Médical Rendu.

forxiga
(dapagliflozine) 10mg

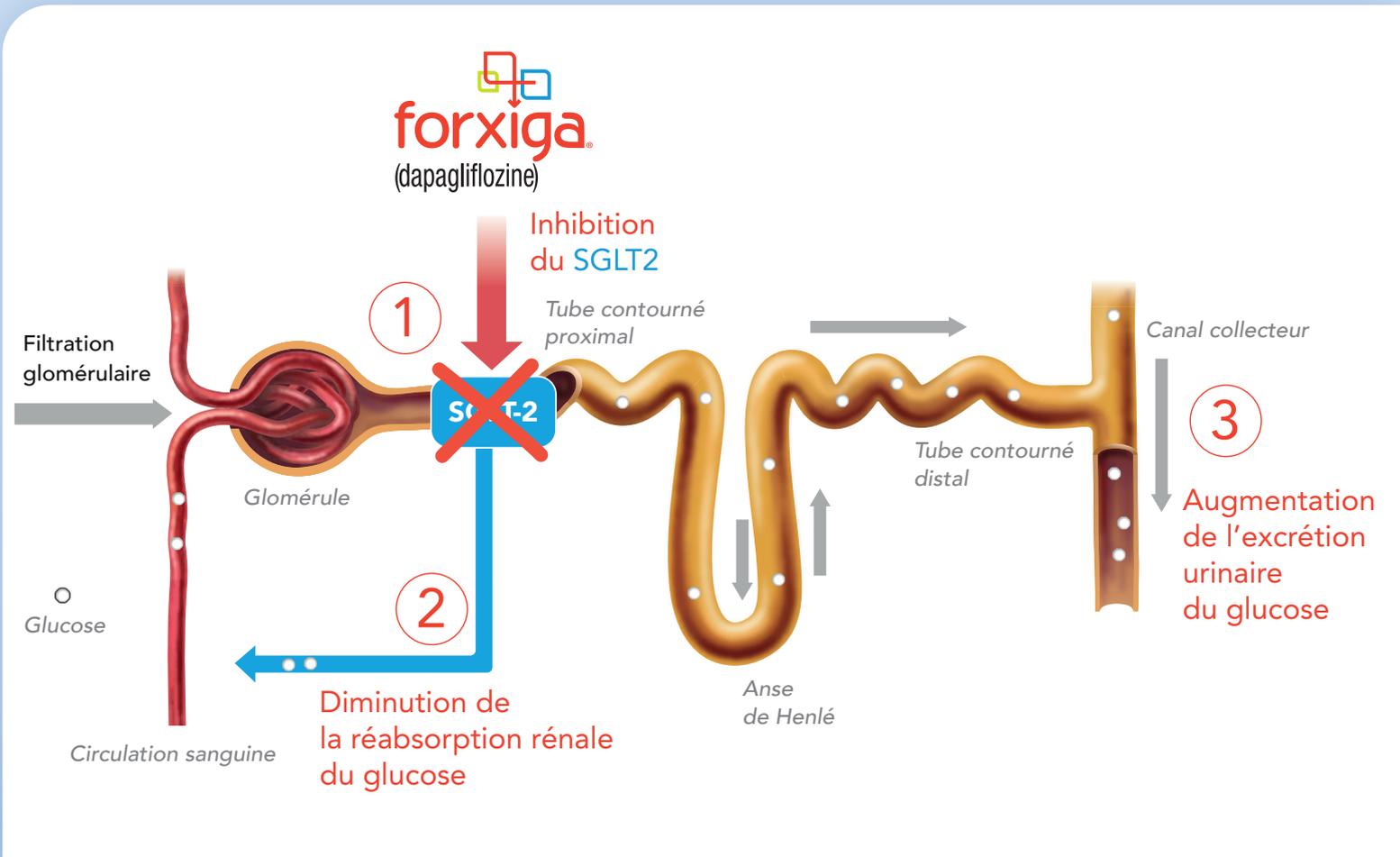
Inhibiteur très réversible du

puissant, sélectif et SGLT2*4

Un mécanisme d'action INDÉPENDANT de

la sécrétion et de l'action de l'insuline**

Mode d'action



* SGLT2 : co-transporteur de sodium-glucose de type 2.

** N'affectant pas la production endogène de glucose en réponse à une hypoglycémie.



Étude BAILEY et al.,

Méthodologie et

Lancet 2010

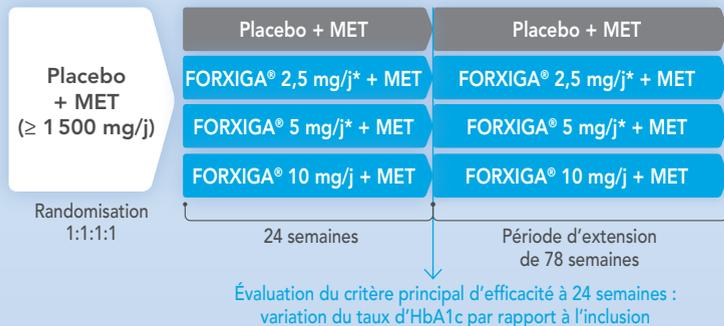
population⁵

Étude pivot de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles.

Objectif de l'étude

Évaluer l'efficacité et la tolérance de la dapagliflozine en association à la metformine et à des mesures hygiéno-diététiques chez des patients atteints de diabète de type 2, insuffisamment contrôlés par une dose stable de metformine ($\geq 1\ 500$ mg/j) depuis au moins 8 semaines.

Schéma de l'étude



Durant toute l'étude, le traitement par metformine était toujours associé à des mesures hygiéno-diététiques.

* Les résultats des dosages non enregistrés (FORXIGA® 2,5 mg) ou non commercialisés à la date du 20/04/2020 en France (FORXIGA® 5 mg) ne seront pas présentés.

Critères d'évaluation

Critère principal d'efficacité à 24 semaines

- Variation du taux d'HbA1c par rapport à l'inclusion, à 24 semaines de traitement (ou la dernière observation enregistrée s'il n'y avait pas d'observation à 24 semaines ou si donnée manquante à 24 semaines) (LOCF : Last Observation Carried Forward) vs placebo + MET.

Principaux critères secondaires d'efficacité à 24 semaines^{1,5}

Une analyse statistique séquentielle hiérarchisée prévue au protocole, a été implémentée indépendamment pour chaque dose de dapagliflozine, afin de contrôler le risque alpha.

- Variation de la glycémie à jeun (GàJ) par rapport à l'inclusion, à 24 semaines (LOCF) vs placebo + MET.
- Variation du poids par rapport à l'inclusion, à 24 semaines (LOCF) vs placebo + MET.
- Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c $< 7\%$ à 24 semaines vs placebo + MET.
- Variation du taux d'HbA1c à 24 semaines par rapport à l'inclusion chez les patients ayant un taux d'HbA1c $\geq 9\%$ à l'inclusion, vs placebo + MET.

Évaluation de la tolérance et de la sécurité d'utilisation

Population d'analyse

L'analyse d'efficacité du critère principal et des critères secondaires a été réalisée sur la population en intention de traiter (ITT : Intention To Treat).

Critères d'inclusion

- Patients âgés de 18 à 77 ans.
- Diabète de type 2 avec HbA1c : 7 - 10 %.
- Concentration de peptide C $\geq 0,34$ nmol/L.
- IMC (Indice de Masse Corporelle) ≤ 45 kg/m².
- Metformine à dose stable ($\geq 1\ 500$ mg/jour) pendant au moins 8 semaines avant l'inclusion.



Principaux critères d'exclusion¹

- Créatininémie $\geq 1,5$ mg/dL (133 μ mol/L) pour les hommes et $\geq 1,4$ mg/dL (124 μ mol/L) pour les femmes.
- Rapport albuminurie / créatininurie $\geq 203,4$ mg/mmol.
- ASAT ou ALAT > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN).
- Créatine kinase > 3 fois la LSN.
- Diabète mal contrôlé symptomatique (présence de symptômes tels que polyurie et polydipsie associées à une baisse de poids $> 10\%$ dans les 3 mois précédant l'inclusion).
- Hypertension artérielle sévère non contrôlée (PAS ≥ 180 mm Hg et/ou PAD ≥ 110 mm Hg).
- Antécédent cardiovasculaire majeur dans les 6 mois précédant l'étude ou insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA III ou IV).
- Pathologie hépatique ou rénale active ou instable, cancer, maladie hématologique, endocrine, psychiatrique, rhumatismale.

Caractéristiques des patients à l'inclusion⁵

	Forxiga® 10 mg + MET (n = 135)	Placebo + MET (n = 137)
Âge (moyenne), années (\pm ET)	52,7 (9,9)	53,7 (10,3)
Sexe masculin (moyenne), n (%)	77 (57)	76 (55)
IMC (moyenne), kg/m ² (\pm ET)	31,2 (5,1)	31,8 (5,3)
Ancienneté du diabète (moyenne), années (\pm ET)	6,1 (5,4)	5,8 (5,1)
Taux d'HbA1c (moyenne), % (\pm ET)	7,92 (0,82)	8,11 (0,96)
Dose totale quotidienne de metformine durant l'étude (moyenne), mg (\pm ET) et valeur médiane [intervalle]	1 800 (392) 1 500 [1 500 – 3 000]	1 861 (423) 1 500 [1 500 – 3 000]
GàJ (moyenne), mmol/L (\pm ET)	8,66 (2,15)	9,19 (2,57)
PAS au repos (moyenne), mmHg (\pm ET)	126,0 (15,9)	127,7 (14,6)
PAD au repos (moyenne), mmHg (\pm ET)	79,0 (10,2)	80,9 (9,0)

Durant toute l'étude, le traitement par metformine était toujours associé à des mesures hygiéno-diététiques.

ALAT : Alanine AminoTransférase ; ASAT : Aspartate AminoTransférase ; NYHA : New York Heart Association ; GàJ : Glycémie à Jeun ; PAS : Pression Artérielle Systolique ; PAD : Pression Artérielle Diastolique.



Réduction significative du taux d'HbA1c à 24 semaines (critère principal)^{1,5}

FORXIGA® + MET vs placebo + MET

Variation par rapport à l'inclusion :

FORXIGA® ↓ moyenne HbA1c = -0,84 %
(IC95 % : -0,98 ; -0,70)

Variation du taux d'HbA1c par rapport à l'inclusion, % (IC95%) :
FORXIGA® + MET = -0,84 % (-0,98 ; -0,70)
vs placebo + MET = -0,30 % (-0,44 ; -0,16) ;
différence FORXIGA® + MET vs placebo + MET
= -0,54 % (-0,74 ; -0,34) ; $p < 0,0001$.



Réduction significative de la glycémie à jeun (GàJ) à 24 semaines (critère secondaire)⁵

FORXIGA® + MET vs placebo + MET

Variation par rapport à l'inclusion :

FORXIGA® ↓ GàJ = -1,30 mmol/L
(IC95 % : -1,60 ; -1,00)

Variation de la GàJ par rapport à l'inclusion, mmol/L (IC95%) :
FORXIGA® + MET = -1,30 (-1,60 ; -1,00)
vs placebo + MET = -0,33 (-0,62 ; -0,04) ;
différence FORXIGA® + MET vs placebo + MET
= -0,97 (-1,38 ; -0,55) ; $p < 0,001$.



Réduction significative du poids à 24 semaines (critère secondaire)^{1,5}

FORXIGA® + MET vs placebo + MET

Variation par rapport à l'inclusion :

FORXIGA® ↓ moyenne poids = -2,9 kg
(IC 95 % : -3,3 ; -2,4)

Variation du poids par rapport à l'inclusion à 24 semaines, kg (IC95%) :
FORXIGA® + MET = -2,9 (-3,3 ; -2,4)
vs placebo + MET = -0,9 (-1,4 ; -0,4) ;
différence FORXIGA® + MET vs placebo + MET
= -1,97 (-2,63 ; -1,31) ; $p < 0,001$.

Exclusion des données venant de patients ayant reçu un traitement de secours dans l'analyse d'efficacité.

FORXIGA® n'est pas indiqué dans le traitement de l'obésité.



Proportion de patients ayant atteint un taux d'HbA1c < 7 % à 24 semaines (autre critère)^{1,5}

FORXIGA® + MET = 40,6 % (IC95% : 32,9 ; 48,3)
vs placebo + MET = 25,9 % (IC95% : 19,1 ; 32,6) ;
différence FORXIGA® + MET vs placebo + MET
= 14,7 % (IC95% : 4,2 ; 25,3) ; $p = 0,0062$.



Variation du taux d'HbA1c à 24 semaines chez les patients ayant un taux d'HbA1c ≥ 9% à l'inclusion (autre critère)⁵

FORXIGA® + MET = -1,32 (IC95% : -1,83 ; -0,80)
vs placebo + MET = -0,53 (IC95% : -1,00 ; -0,06) ;
 $p = 0,0290$.

Durant toute l'étude, le traitement par metformine était toujours associé à des mesures hygiéno-diététiques



Étude BAILEY *et al.*,

Lancet 2010

Profil de toléran

ce sur 24 semaines⁵

n (%)	Forxiga® 10 mg + MET (n = 135)	Placebo + MET (n = 137)
Événements indésirables (≥ 1)	98 (73)	88 (64)
Effets indésirables liés au traitement (≥ 1)*	31 (23)	22 (16)
Effets indésirables graves**	4 (3)	5 (4)
Effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement	4 (3)	5 (4)
Décès	0	0
Effets indésirables d'intérêt particulier		
Hypoglycémie ^a	5 (4)	4 (3)
Événements suggérant une infection des voies urinaires ^b	11 (8)	11 (8)
Événements suggérant une infection génitale ^c	12 (9)	7 (5)
Hypotension ou syncope ^d	0	1 (< 1)
Événements indésirables ≥ 5 %, n (%)		
Maux de tête	11 (8)	6 (4)
Douleur dorsale	10 (7)	7 (5)
Diarrhées	10 (7)	7 (5)
Infection des voies urinaires	9 (7)	7 (5)
Grippe	8 (6)	10 (7)
Rhinopharyngite	8 (6)	11 (8)
Hypertension	5 (4)	6 (4)
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (2)	10 (7)
Toux	1 (< 1)	7 (5)

Pour plus d'informations sur la tolérance, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit Forxiga®.

* Les événements avec un lien certain, probable, possible ou dont la relation n'était pas connue avec le traitement de l'étude étaient jugés comme effets indésirables liés au traitement.

** Un seul rapport d'événement indésirable grave a été rapporté pour chaque patient.

(a) Aucun n'a conduit à la sortie de l'étude. Aucun n'était majeur, défini comme un épisode symptomatique demandant l'assistance d'une tierce personne due à une altération du comportement ou de la connaissance, avec une glycémie capillaire ou plasmatique < 3 mmol/L et rétablissement rapide après une administration de glucose ou glucagon.

(b) Les événements d'IVU (Infection des Voies Urinaires) étaient basés sur 20 mentions liées aux IVU hautes et 44 mentions des IVU non hautes. Ces événements incluent les signes, symptômes, et autres événements suggérant une infection des voies urinaires.

(c) Aucun n'a conduit à la sortie de l'étude. Les événements d'infection génitale étaient basés sur 49 mentions incluant les infections bactériennes et mycosiques. Ces événements incluent les signes, symptômes, et autres événements suggérant une infection génitale.

(d) Aucun n'a conduit à la sortie de l'étude.



Étude **DECLARE New**
La plus grande
laire menée avec

England J Med 2019

étude de morbi-mortalité cardiovascu-
un iSGLT2 chez les patients DT2^{6,7}

PATIENTS REPRÉ

SENTATIFS DE VOTRE QUOTIDIEN



Traitement
antidiabétique à l'inclusion⁸

Monothérapie :
24,4%

(4 195/17 160)

Bithérapie :
43,8%

(7 511/17 160)

Trithérapie ou plus :
29,9%

(5 129/17 160)



Majorité de patients en
prévention primaire⁷

59,4% (10 186)

patients DT2 avec au
moins 1 facteur de risque
CV* et homme > 55 ans,
femmes ≥ 60 ans

et

Patients en prévention
secondaire⁷

40,6% (6 974)

patients DT2 avec une
maladie CV établie**



Sans ATCD
d'insuffisance cardiaque⁷

90,0% patients[#]



Fonction rénale
normale⁷

DFGe moyen à
l'inclusion :

85,2 ml/min/1,73 m²

17 160
patients DT2

SUIVI MÉDIAN :

4,2 ANS

DECLARE : Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events.

iSGLT2 : Inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 ;
DT2 : Diabète de Type 2. CV : Cardiovasculaire ; ATCD : Antécédent ;
DFGe : Débit de Filtration Glomérulaire estimé.

* Hommes ≥ 55 ans ou femmes ≥ 60 ans avec un ou plusieurs facteurs de
risque : hypertension, dyslipidémie (définie par un taux de LDL
cholestérol > 130 mg/dl (3,36 mmol/L) ou usage de médicaments
hypolipémiants) ou tabagisme.

** Maladie cardiaque ischémique, maladie cérébrovasculaire ischémique,
maladie artérielle périphérique.

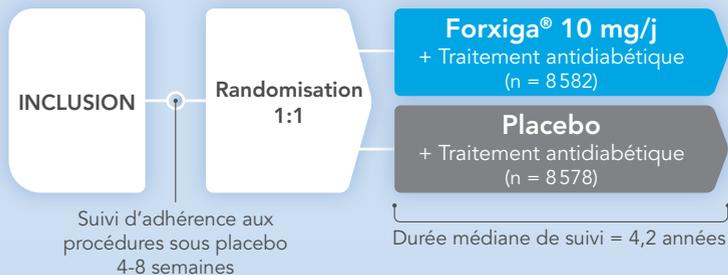
À l'inclusion, 10,0% de patients avaient des antécédents d'insuffisance
cardiaque.

Étude de phase IIIb, internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles.

Objectif de l'étude

Évaluer la sécurité et l'efficacité de l'effet de Forxiga® sur la survenue d'événements cardiovasculaires et rénaux chez des patients DT2 avec ou à risque de maladies cardiovasculaires^a versus placebo, ajouté aux traitements standards en cours.

Schéma de l'étude



Critères d'évaluation

Critère primaire de sécurité

- Critère composite MACE 3 points (décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC ischémique).

Co-critères primaires d'efficacité :

- Critère composite hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès de cause cardiovasculaire.
- Critère composite MACE 3 points.

Si la non infériorité de Forxiga® était établie sur le critère principal de sécurité (MACE), la supériorité était testée sur les co-critères principaux d'efficacité.

Critères secondaires d'efficacité pré-spécifiés :

- Critère composite cardio-rénal : diminution du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) $\geq 40\%$ ou jusqu'à un DFGe < 60 mL/min ou survenue d'une insuffisance rénale terminale, décès de cause cardiovasculaire ou de cause rénale.
- Critère de mortalité toutes causes confondues.

Principaux critères d'inclusion

- Patients âgés de 40 ans ou plus.
- Diabète de type 2 avec HbA1c : $\geq 6,5$ et $< 12\%$.
- Clairance de créatinine ≥ 60 ml/minute.
- ^a Patients avec facteurs de risque cardiovasculaire [hommes ≥ 55 ans ou femmes ≥ 60 ans avec un ou plusieurs facteurs de risque : hypertension, dyslipidémie (définie par un taux de LDL cholestérol > 130 mg/dl (3,36 mmol/L) ou usage de médicaments hypolipémiants) ou tabagisme] ou patients avec une maladie cardiovasculaire établie définie par une cardiopathie ischémique cliniquement évidente, une maladie cérébrovasculaire ischémique ou une maladie artérielle périphérique).

Principaux critères d'exclusion

- Événement cardiovasculaire aigu (syndrome coronarien aigu, accident ischémique transitoire, AVC, revascularisation quelle que soit la nature, insuffisance cardiaque décompensée, tachycardie ventriculaire soutenue) dans les 8 semaines précédant la randomisation.
- Utilisation précédente d'un inhibiteur du SGLT2.
- Utilisation actuelle ou récente (dans les 24 mois) de pioglitazone^b et/ou pendant une durée totale de 2 ans ou plus.
- Utilisation actuelle ou récente (dans les 12 mois) de rosiglitazone^b.

Analyse statistique

- Analyse en intention de traiter avec plan d'analyse séquentiel. L'analyse hiérarchisée cherchait à démontrer la non infériorité sur le critère MACE, puis la supériorité sur les co-critères primaires. En cas d'atteinte des 2 co-critères primaires, le critère composite rénal et la mortalité totale seraient évaluées.

SGLT2 : Co-transporteur de sodium-glucose de type 2.

b Non disponible en France.

Caractéristiques des patients

	Forxiga® 10 mg + Traitement antidiabétique (n = 8582)	Placebo + Traitement antidiabétique (n = 8578)
Âge, années (± ET)	63,9 (± 6,8)	64,0 (± 6,8)
Sexe féminin, n (%)	3171 (36,9)	3251 (37,9)
Région, n (%)		
Amérique du nord	2737 (31,9)	2731 (31,8)
Europe	3806 (44,3)	3823 (44,6)
Amérique latine	946 (11,0)	931 (10,9)
Asie Pacifique	1093 (12,7)	1093 (12,7)
IMC	32,1 (± 6,0)	32,0 (± 6,1)
Ancienneté du diabète (médiane), années	11,0 (6,0-16,0)	10,0 (6,0-16,0)
Hémoglobine glyquée (%)	8,3 (± 1,2)	8,3 (± 1,2)
Pression artérielle systolique, mmHg (± ET)	135,1 (± 15,3)	134,8 (± 15,5)
Débit de filtration glomérulaire estimé, ml/min/1,73 m ² (± ET)	85,4 (± 15,8)	85,1 (± 16,0)
Maladie cardiovasculaire avérée, n (%)	3474 (40,5)	3500 (40,8)
Antécédent de maladie coronarienne, n (%)	2824 (32,9)	2834 (33,0)
Antécédent de maladie artérielle périphérique, n (%)	522 (6,1)	503 (5,9)
Antécédent de maladie cérébro-vasculaire, n (%)	653 (7,6)	648 (7,6)
Antécédent d'insuffisance cardiaque, n (%)	852 (9,9)	872 (10,2)
Traitements hypoglycémiants, n (%)		
Insuline	3567 (41,6)	3446 (40,2)
Metformine	7020 (81,8)	7048 (82,2)
Sulfamides	3615 (42,1)	3707 (43,2)
Inhibiteurs de la DPP-4*	1418 (16,5)	1470 (17,1)
Agoniste des récepteurs du GLP-1	397 (4,6)	353 (4,1)
Traitements cardiovasculaires, n (%)		
Traitements antiplaquettaires	5245 (61,1)	5242 (61,1)
IEC** ou ARA-II***	6977 (81,3)	6973 (81,3)
Bêtabloquants	4498 (52,4)	4532 (52,8)
Statines ou ézétimibe	6432 (74,9)	6436 (75,0)
Diurétiques	3488 (40,6)	3479 (40,6)

* DPP-4 : Dipeptidylpeptidase 4.

** IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

*** ARA-II : Inhibiteur du récepteur de l'angiotensine.

—
Non infériorité démontrée

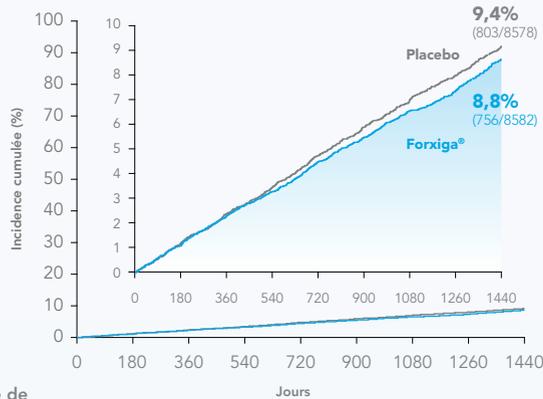
—
Résultats sur les co-critères

sur le critère MACE vs placebo ($p < 0,001$)

principaux

CRITÈRE COMPOSITE MACE

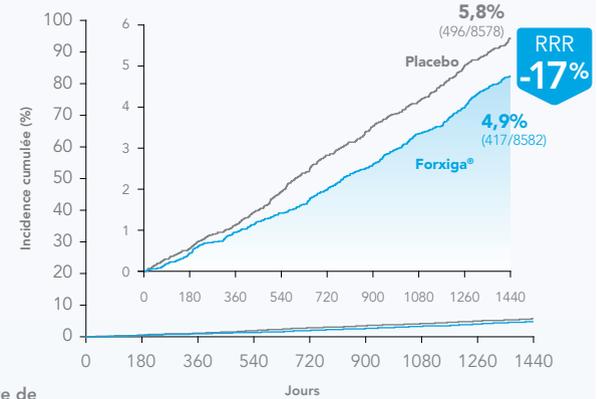
Hazard ratio = 0,93 (IC95% : 0,84 ; 1,03)
 $p < 0,001$ pour la non infériorité
 $p = 0,17$ (NS) pour la supériorité



Nombre de patients à risque	
Placebo	8578 8433 8281 8129 7969 7805 7649 7137 5158
Dapagliflozine	8582 8466 8303 8166 8017 7873 7708 7237 5225

CRITÈRE COMPOSITE HOSPITALISATION POUR IC OU DÉCÈS DE CAUSE CARDIOVASCULAIRE

Hazard ratio = 0,83 (IC95% : 0,73 ; 0,95)
 $p = 0,005$ pour la supériorité



Nombre de patients à risque	
Placebo	8578 8485 8387 8259 8127 8003 7880 7367 5362
Dapagliflozine	8582 8517 8415 8322 8224 8110 7970 7497 5445

Résultats des composantes du critère composite MACE,
% de patients (n/N), Hazard ratio (HR) (IC95%)^{4,7} :

- Infarctus du myocarde : Forxiga[®] 4,6 % (393/8582) vs placebo 5,1 % (441/8578), HR = 0,89 (0,77 ; 1,01), ($p = 0,080$).
- AVC ischémique : Forxiga[®] 2,7 % (235/8582) vs placebo 2,7 % (231/8578), HR = 1,01 (0,84 ; 1,21), ($p = 0,916$).
- Décès de cause cardiovasculaire : Forxiga[®] 2,9 % (245/8582) vs placebo 2,9 % (249/8578), HR = 0,98 (0,82 ; 1,17), ($p = 0,830$).

Résultats des composantes du critère composite hospitalisation pour IC ou décès de cause cardiovasculaire,
% de patients (n/N), Hazard ratio (HR) (IC95%)^{4,7} :

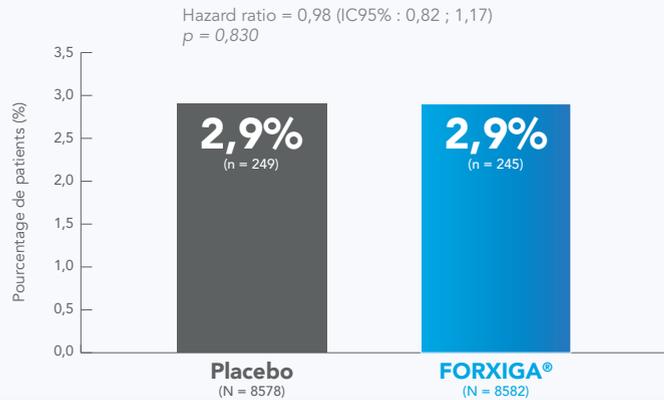
- Hospitalisation pour insuffisance cardiaque : Forxiga[®] 2,5 % (212/8582) vs placebo 3,3 % (286/8578), HR = 0,73 (0,61 ; 0,88), ($p < 0,001$).
- Décès de cause cardiovasculaire : Forxiga[®] 2,9 % (245/8582) vs placebo 2,9 % (249/8578), HR = 0,98 (0,82 ; 1,17), ($p = 0,830$).

Le bénéfice du traitement par FORXIGA[®] versus placebo a été observé chez les patients avec et sans maladie cardiovasculaire établie, avec et sans insuffisance cardiaque à l'inclusion, et il était cohérent dans tous les sous-groupes clés, constitués en fonction de l'âge, du sexe, de la fonction rénale (DFGe) et de la région⁴.

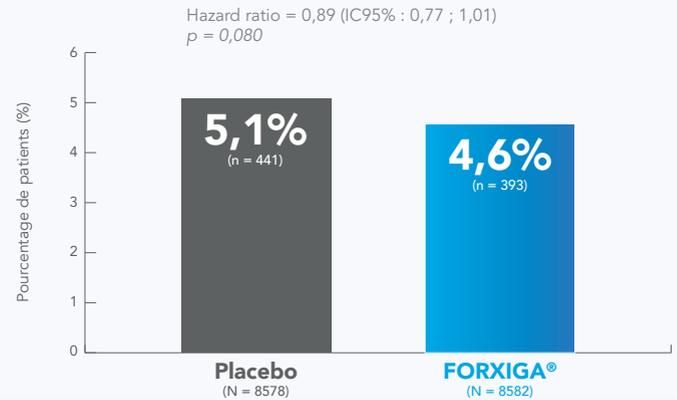
Résultats sur les composantes du critère principal

composite MACE^{4,7}

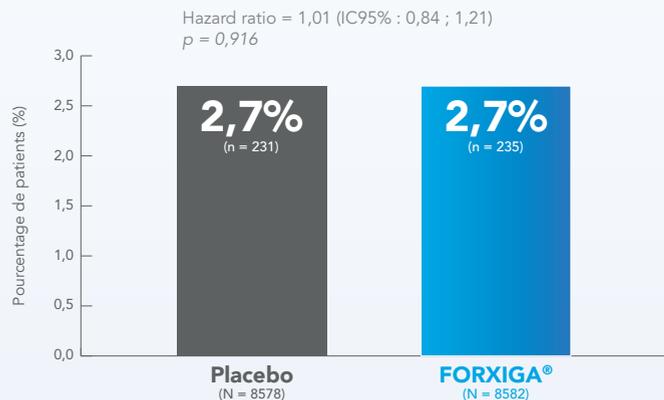
DÉCÈS DE CAUSE CARDIOVASCULAIRE



INFARCTUS DU MYOCARDE



AVC ISCHÉMIQUE



Le bénéfice du traitement par FORXIGA® versus placebo a été observé chez les patients avec et sans maladie cardiovasculaire établie, avec et sans insuffisance cardiaque à l'inclusion, et il était cohérent dans tous les sous-groupes clés, constitués en fonction de l'âge, du sexe, de la fonction rénale (DFGe) et de la région⁴.

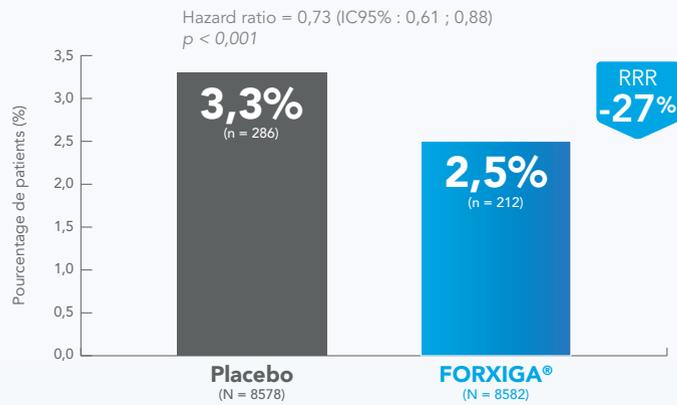
AVC : Accident Vasculaire Cérébral.

Le nombre de premiers événements pour les composantes individuelles correspond au nombre effectif de premiers événements pour chaque composante et n'équivaut pas au nombre d'événements du critère composite.

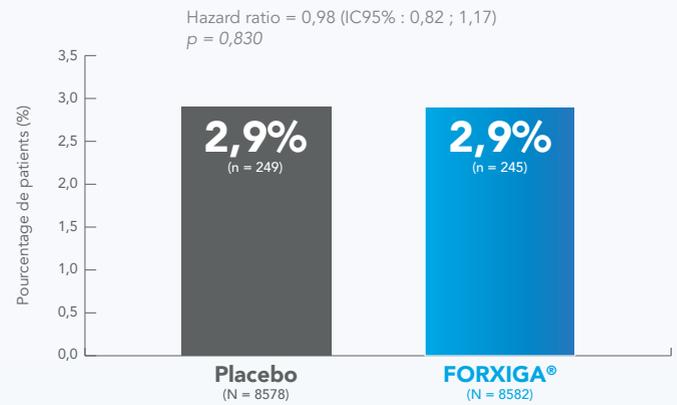
Résultats sur les composantes du critère principal cardiovasculaire^{4,7}

composite "hospitalisation pour IC" ou "décès de cause

HOSPITALISATION POUR IC



DÉCÈS DE CAUSE CARDIOVASCULAIRE



Le bénéfice du traitement par FORXIGA® versus placebo a été observé et sans insuffisance cardiaque à l'inclusion, et il était cohérent dans tous la fonction rénale (DFGe) et de la région⁴.

chez les patients avec et sans maladie cardiovasculaire établie, avec les sous-groupes clés, constitués en fonction de l'âge, du sexe, de

Le nombre de premiers événements pour les composantes individuelles correspond au nombre effectif de premiers événements pour chaque composante et n'équivaut pas au nombre d'événements du critère composite.

Événement, n (%)	Forxiga® 10 mg (n = 8 582)	Placebo (n = 8 569)	Hazard ratio (IC95%) Valeur p
Effets indésirables sévères	2925 (34,1)	3100 (36,2)	0,91 (0,87 – 0,96) p < 0,001
Événement indésirable conduisant à l'arrêt du traitement	693 (8,1)	592 (6,9)	1,15 (1,03 – 1,28) p = 0,01
Événement hypoglycémique majeur	58 (0,7)	83 (1,0)	0,68 (0,49 – 0,95) p = 0,02
Acidocétose diabétique	27 (0,3)	12 (0,1)	2,18 (1,10 – 4,30) p = 0,02
Amputation	123 (1,4)	113 (1,3)	1,09 (0,84 – 1,40) p = 0,53
Fracture	457 (5,3)	440 (5,1)	1,04 (0,91 – 1,18) p = 0,59
Symptômes de déplétion volémique	213 (2,5)	207 (2,4)	1,00 (0,83 – 1,21) p = 0,99
Insuffisance rénale aiguë	125 (1,5)	175 (2,0)	0,69 (0,55 – 0,87) p = 0,002
Infection génitale	76 (0,9)	9 (0,1)	8,36 (4,19 – 16,68) p < 0,001
Infection du tractus urinaire	127 (1,5)	133 (1,6)	0,93 (0,73 – 1,18) p = 0,54
Cancer	481 (5,6)	486 (5,7)	0,99 (0,87 – 1,12) p = 0,83
Cancer de la vessie	26 (0,3)	45 (0,5)	0,57 (0,35 – 0,93) p = 0,02
Cancer du sein	36 (0,4)	35 (0,4)	1,02 (0,64 – 1,63) p = 0,92
Hypersensibilité	32 (0,4)	36 (0,4)	0,87 (0,54 – 1,40) p = 0,57
Événement hépatique	82 (1,0)	87 (1,0)	0,92 (0,68 – 1,25) p = 0,60

Nouvelle donnée de sécurité

Nous souhaitons attirer votre attention sur la lettre aux professionnels de santé publiée le 27/11/2020 sur le site de l'ANSM.

Recommandations pour prévenir les risques d'acidocétose diabétique et de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale).

Information destinée aux spécialistes en médecine interne, diabétologues, endocrinologues, cardiologues, médecine d'urgence, urologues, gynécologues, médecins généralistes, pharmaciens hospitaliers, pharmaciens de ville et aux infirmiers d'éducation en diabétologie.

Suite à la remontée de cas de pharmacovigilance, un risque d'acidocétose diabétique et un risque de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale) en association avec la prise de dapagliflozine ont été démontrés en 2016 et 2018 par l'EMA.

Il convient aux professionnels de santé d'informer les patients de l'existence de ces 2 risques en cas de prise de cet inhibiteur de SGLT2.

• Risque d'acidocétose diabétique:

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

En cas d'apparition de signes et symptômes d'acidose métabolique, les patients doivent demander immédiatement un avis médical.

Chez les patients avec une suspicion ou un diagnostic d'acidocétose diabétique, le traitement par inhibiteurs du SGLT2 doit être immédiatement arrêté.

La reprise du traitement par inhibiteurs du SGLT2 chez les patients avec un antécédent d'acidocétose diabétique sous traitement par inhibiteurs du SGLT2 n'est pas recommandée sauf dans le cas où un autre facteur déclenchant a pu être clairement identifié et corrigé.

Le traitement doit être interrompu chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes ou des pathologies médicales aiguës graves. Au cours de ces deux situations, la reprise du traitement par dapagliflozine peut être envisagée quand les taux de corps cétoniques sont normaux et après une stabilisation de l'état du patient.

• Risque de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante du périnée):

Des cas post-commercialisation de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante du périnée) ont été associés au traitement par des inhibiteurs du SGLT2. La gangrène de Fournier est une infection rare, mais grave et pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital.

Une infection uro-génitale ou un abcès périnéal peut précéder la fasciite nécrosante.

En cas d'apparition des symptômes suivants : douleur intense, une sensibilité au toucher, un érythème ou un gonflement de la région génitale ou périnéale, s'accompagnant de fièvre ou d'un malaise, les patients doivent consulter immédiatement un médecin.

Si une gangrène de Fournier est suspectée, il convient d'arrêter le traitement par l'inhibiteur du SGLT-2 et d'instaurer rapidement un traitement (incluant des antibiotiques et un débridement chirurgical).

Pour une information complète sur cette lettre aux professionnels de santé nous vous invitons à consulter :

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Forxiga-R-10-mg-dapagliflozine-Xigduo-R-dapagliflozine-metformine-Recommandations-pour-prevenir-les-risques-d-acidocetose-diabetique-et-de-gangrene-de-Fournier-fasciite-necrosante-perineale-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Pour plus d'informations sur la tolérance, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit Forxiga[®].



Tolérance générale⁴

Résumé du profil de sécurité

Diabète de type 2

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

L'évaluation principale de sécurité d'emploi et de tolérance a été réalisée dans le cadre d'une analyse poolée préspecifiée de 13 études à court terme (jusqu'à 24 semaines) contrôlées versus placebo, avec 2360 patients traités par dapagliflozine 10 mg et 2295 par placebo.

Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine dans le diabète de type 2 (étude DECLARE), 8574 patients ont reçu de la dapagliflozine 10 mg et 8569 ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 48 mois. En tout, il y a eu 30623 patients-années d'exposition à la dapagliflozine.

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

Insuffisance cardiaque

Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (étude DAPA-HF), 2368 patients ont été traités par la dapagliflozine à la dose de 10 mg et 2368 patients ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 18 mois. La population de patients incluait des patients diabétiques de type 2 ou non diabétiques et des patients avec un DFG_e ≥ 30 mL/min/1,73 m².

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

Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les études cliniques contrôlées versus placebo et lors de la surveillance en postcommercialisation. Aucun ne s'est révélé dose dépendant.

• Effets indésirables très fréquents* (≥ 1/10)

Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline)^b.

• Effets indésirables fréquents* (≥ 1/100 à < 1/10)

Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées^{*b,c}, infection des voies urinaires^{*b,d}, sensations vertigineuses, rashⁱ, douleur dorsale^{*}, dysurie, polyurie^{*f}, augmentation de l'hématocrite^g, diminution de la clairance rénale de la créatinine pendant le traitement initial^b, dyslipidémie^h.

• Effets indésirables peu fréquents** (≥ 1/1000 à < 1/100)

Infection fongique^{**}, déplétion volémique^{b,c}, soif^{**}, constipation^{**}, sécheresse buccale^{**}, nycturie^{**}, prurit vulvovaginal^{**}, prurit génital^{**}, élévation de la créatininémie pendant le traitement initial^{**b}, élévation de l'urémie^{**}, perte de poids^{**}.

• Effets indésirables rares (≥ 1/10000 à < 1/1000)

Acidocétose diabétique (dans le cadre d'une utilisation dans le diabète de type 2)^{b,i,k}.

• Effets indésirables très rares (> 1/10 000 à < 1/1 000)

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)^{b,i}, angio-œdème.

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

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

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

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

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

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

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

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

i Voir la rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

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

Pour plus d'informations sur la tolérance, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit Forxiga®.



Tolérance générale⁴

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

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

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

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre **Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV)** ou sur www.signalement-sante.gouv.fr

Description de certains effets indésirables. Études cliniques dans le diabète de type 2.

• Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées

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

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

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

• Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)

Des cas de gangrène de Fournier ont été rapportés en post-

commercialisation chez des patients prenant des inhibiteurs de SGLT2, incluant la dapagliflozine (voir rubrique Mise en garde et précautions d'emploi).

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

• Hypoglycémie

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

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

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

Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement, aux semaines 24 et 104, chez 0,5 % et 1,0 % du groupe de patients traités par FORXIGA® et insuline, et chez 0,5 % du groupe de patients traités par placebo et insuline aux semaines

Pour plus d'informations sur la tolérance, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit Forxiga®.

24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3 % et 53,1 % des patients ayant reçu FORXIGA[®] et insuline et chez 34,0 % et 41,6 % des patients ayant reçu le placebo et insuline.

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

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

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

• Déplétion volémique

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

Dans l'étude DECLARE, les nombres de patients présentant des événements évocateurs d'une déplétion volémique étaient équilibrés entre les groupes de traitement : 213 (2,5 %) et 207 (2,4 %) respectivement, dans les groupes dapagliflozine et placebo. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 81 (0,9 %) et 70 (0,8 %) des patients, dans les groupes dapagliflozine et placebo, respectivement. Les événements étaient globalement équilibrés entre les groupes de traitement dans les sous-groupes constitués en fonction de l'âge, de l'utilisation de diurétiques, de la

pression artérielle et de l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II). Chez les patients présentant un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² à l'inclusion, il y a eu 19 événements indésirables graves évocateurs d'une déplétion volémique dans le groupe dapagliflozine et 13 événements dans le groupe placebo.

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

• Acidocétose diabétique dans le diabète de type 2

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

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

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; PTH : Para Thyroid Hormone ;
IRT : Insuffisance Rénale Terminale.

Pour plus d'informations sur la tolérance, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit Forxiga[®].



Tolérance générale⁴

• Infections des voies urinaires

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

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

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

• Augmentation de la créatinine

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

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

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

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

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; PTH : Para Thyroid Hormone ;
IRT : Insuffisance Rénale Terminale.

Pour plus d'informations sur la tolérance, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit Forxiga®.

Généralités

- **Excipient à effet notoire**

Chaque comprimé de 10 mg contient 50 mg de lactose anhydre.

- **Conditions de prescription et de délivrance**

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, en endocrinologie-diabétologie - nutrition ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.

Contre-indications

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

Populations particulières

- **Patients présentant une insuffisance rénale**

Traitement du diabète

L'efficacité glycémique de FORXIGA® dépend de la fonction rénale et elle est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et est vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFG < 60 mL/min), une plus forte proportion de patients traités par FORXIGA® ont présenté des effets indésirables à type d'élévation de la créatinine, du phosphore, de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et d'hypotension comparé au placebo.

Pour l'amélioration du contrôle glycémique dans le traitement du diabète :

- Insuffisance rénale modérée
 - DFG < 60 mL/min : FORXIGA® ne doit pas être initié.
 - DFG constamment < 45 mL/min : le traitement par FORXIGA® doit être arrêté.
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) ou terminale (IRT) : non étudié.

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

Un suivi de la fonction rénale est recommandé :

- Avant l'initiation de FORXIGA® et au moins une fois par an après.
- Avant l'initiation de traitements concomitants qui peuvent réduire la fonction rénale et périodiquement après.
- Pour une fonction rénale proche d'une insuffisance rénale modérée avec un DFG < 60 mL/min : au moins 2 à 4 fois par an.

Traitement de l'insuffisance cardiaque

L'expérience de la dapagliflozine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) est limitée.

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

Chez les patients traités par la dapagliflozine à la fois pour une insuffisance cardiaque et un diabète de type 2, un traitement additionnel de réduction de la glycémie doit être envisagé si le DFG est descendu de façon constante à une valeur sous 45 mL/min.

- **Patients présentant une insuffisance hépatique**

- Insuffisance hépatique légère ou modérée (classe Child-Pugh A et B) : aucun ajustement de la dose nécessaire.
- Insuffisance hépatique sévère : dose initiale recommandée de 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (dosage 5 mg non commercialisé en France - comprimé FORXIGA® 10 mg non sécable). L'expérience des études cliniques chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique est limitée. L'exposition à FORXIGA® est augmentée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère.

- **Sujets âgés (≥ 65 ans)**

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

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

Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit Forxiga®.

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

• Population pédiatrique

Aucune donnée disponible.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

• Infections des voies urinaires

L'excrétion urinaire de glucose peut être associée à un risque accru d'infection des voies urinaires ; envisager d'interrompre temporairement FORXIGA® lors du traitement d'une pyélonéphrite ou d'un sepsis urinaire.

• Lactose

Ne pas prendre FORXIGA® en cas de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, déficit en Lapp lactase, ou malabsorption du glucose-galactose.

• Risque de déplétion volémique et/ou d'hypotension

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

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

En cas de conditions intercurrentes pouvant entraîner une déplétion volémique, une surveillance attentive de l'état d'hydratation (par exemple : examen clinique, mesure de la pression artérielle, bilans biologiques incluant l'hématocrite) est recommandée.

Une interruption temporaire du traitement par FORXIGA® est recommandée chez les patients qui développent une déplétion volémique jusqu'à correction de la déplétion.

• Acidocétose diabétique (ACD)

Les inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant un risque accru d'ACD. Les patients qui peuvent être à risque accru d'ACD incluent les patients avec une faible réserve de cellules bêta fonctionnelles (p. ex. les patients avec un diabète de type 1, les patients avec un diabète de type 2 avec peu de peptides C ou un diabète auto-immun latent de l'adulte (LADA) ou les patients avec un antécédent de pancréatite), les patients dont les états conduisent à une absorption alimentaire réduite ou à une déshydratation sévère, les patients chez qui les doses d'insuline sont réduites et les patients avec des besoins accrus en insuline en raison d'une affection médicale aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'une consommation excessive d'alcool.

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

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

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

Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit Forxiga®.

• Diabète de type 2

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

Pour les patients chez qui une ACD est suspectée ou diagnostiquée, le traitement par FORXIGA® doit être immédiatement arrêté. La reprise d'un traitement par inhibiteurs du SGLT2 chez les patients présentant une ACD sous traitement par inhibiteurs du SGLT2 n'est pas recommandée sauf si un autre facteur déclenchant est identifié et corrigé.

• Diabète de type 1

Dans les études portant sur FORXIGA® dans le diabète de type 1, les cas d'ACD étaient fréquents. FORXIGA® 10 mg ne doit pas être utilisé pour le traitement des patients atteints de diabète de type 1.

• Fasciites nécrosantes du périnée (gangrène de Fournier)

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

Il convient de recommander aux patients de consulter un médecin s'ils développent des symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, un érythème ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises. Il convient de garder à l'esprit que la fasciite nécrosante peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal.

En cas de suspicion de gangrène de Fournier, le traitement par FORXIGA® doit être interrompu et un traitement rapide (comprenant des antibiotiques et un débridement chirurgical) doit être instauré.

• Insuffisance cardiaque

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

• Bilan urinaire

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

• Amputations des membres inférieurs

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

Interactions médicamenteuses

• Interactions pharmacodynamiques

- Diurétiques : majoration possible de l'effet diurétique des thiazides et des diurétiques de l'anse et augmentation possible du risque de déshydratation et d'hypotension.
- Insuline et sécrétagogues d'insuline : l'insuline et les sécrétagogues d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, entraînent une hypoglycémie. Ainsi, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en association avec FORXIGA®.

• Interactions pharmacocinétiques

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

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

Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit Forxiga®.

• Effets des autres médicaments sur FORXIGA®

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

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

Co-administration de FORXIGA® avec l'acide méfénamique (un inhibiteur de UGT1A9) : une augmentation de 55 % de l'exposition systémique de FORXIGA® a été observée, mais sans effet cliniquement significatif sur l'excrétion urinaire du glucose sur 24 heures. Aucun ajustement posologique n'est recommandé.

• Effets de FORXIGA® sur les autres médicaments

Lors d'études d'interactions, principalement à dose unique, menées chez des sujets sains, FORXIGA® n'a pas modifié la pharmacocinétique de la metformine, de la sitagliptine, du glimépiride, de l'hydrochlorothiazide, du valsartan, de la digoxine (un substrat de la P-gp) ou de la warfarine (S-warfarine, un substrat du CYP2C9), ou les effets anticoagulants de la warfarine mesurés par l'INR.

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

Évaluation du contrôle glycémique par le test 1,5-AG : non recommandée (mesures du 1,5-AG non fiables pour l'évaluation du contrôle glycémique chez les patients prenant des iSGLT2).

Utilisation conseillée de méthodes alternatives pour l'évaluation du contrôle glycémique.

Fertilité, grossesse et allaitement

• Grossesse

- Interrompre le traitement dès la découverte de la grossesse.
- Aucune donnée chez la femme enceinte.
- Non recommandé au cours des second et troisième trimestres. Des études chez le rat ont révélé une toxicité pour le rein en développement durant la période correspondant aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse humaine.

• Allaitement

- Ne pas utiliser durant l'allaitement. On ne sait pas si FORXIGA® et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain.
- Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu.

• Fertilité

Non étudié chez les humains.

Prix indication Diabète de type 2 : 38,29 euros.

Agréé aux collectivités. Remboursement Séc. Soc. à 30%.

Prix indication Insuffisance cardiaque : non remboursé et non agréé aux collectivités à la date du XX/XX/XXXX (dossier de demande d'admission en cours).

Pour un patient

- Diabète de type 2 depuis 3 ans
- Traité par Metformine
- HbA1c = 7,3%

Présentant au moins 1 facteur de risque :

- HTA
- Et/ou cholestérol
- Et/ou fumeur
- Et/ou maladie cardiovasculaire avérée

La façon dont vous allez baisser l'HbA1c

Aidez vos patients à atteindre leurs objec

AUJOURD'HUI...

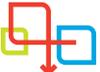
comme David, 59 ans

- Sans symptôme d'insuffisance cardiaque
- Fonction rénale normale

aujourd'hui a de l'importance.

comme David tifs de traitement...

POUR DEMAIN


forxiga[®]
(dapagliflozine) **10mg**

1^{er} iSGLT2 dispo

nible en France*

Effets métaboliques⁴



Amélioration du contrôle glycémique⁴



L'excrétion urinaire de glucose est associée à une perte de calories et de poids⁴



En raison de son mécanisme d'action, la dapagliflozine augmente la diurèse, ce qui pourrait être à l'origine de la baisse modérée de la pression artérielle⁴

FORXIGA[®] n'est pas indiqué dans le traitement de l'obésité

iSGLT2 : inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 ;
IC : Insuffisance cardiaque ;
RRR : Réduction du risque relatif.

* Date de commercialisation 06/04/2020.

Effets cardiovasculaires⁷

Non infériorité versus placebo sur le critère composite de sécurité MACE

(décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC ischémique)

Critère composite MACE (incidence cumulée, %) :

Forxiga[®] 8,8 % (756/8582) vs placebo 9,4 % (803/8578)

Hazard ratio = 0,93 (IC95% : 0,84; 1,03) ; p unilatéral < 0,001 pour la non infériorité⁴

Supériorité non significative versus placebo sur le critère composite d'efficacité MACE

(décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC ischémique)

Critère composite MACE (incidence cumulée, %) :

Forxiga[®] 8,8 % (756/8582) vs placebo 9,4 % (803/8578)

Hazard ratio = 0,93 (IC95% : 0,84; 1,03) ; p = 0,17 (NS) pour la supériorité

Réduction significative du risque du critère composite d'efficacité "hospitalisation pour IC ou décès de cause cardiovasculaire"

Critère composite hospitalisation pour IC ou décès de cause cardiovasculaire (incidence cumulée, %) :

Forxiga[®] 4,9 % (417/8582) vs placebo 5,8 % (496/8578)

Hazard ratio : 0,83 (IC95% : 0,73 ; 0,95) ; p = 0,005 pour la supériorité

RRR
-17%

Mentions légales

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :

Forxiga® 10 mg, comprimés pelliculés.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine. **Liste complète des excipients :** Noyau du comprimé : Cellulose microcristalline (E460i) Lactose Crospovidone (E1202) Dioxyde de silicium (E551) Stéarate de magnésium (E470b) Pelliculage : Alcoool polyvinylique (E1203) Dioxyde de titane (E171) Macrogol 3350 Talc (E553b) Oxyde de fer jaune (E172). Excipient à effet notoire: Chaque comprimé de 10 mg contient 50 mg de lactose anhydre.

FORME PHARMACEUTIQUE:

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

DONNEES CLINIQUES :

Indications thérapeutiques : Diabète de type 2 : Forxiga est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique : • en monothérapie quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. • en plus d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2. Voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacodynamiques pour les résultats des études concernant les associations de traitements, les effets sur le contrôle glycémique ainsi que les événements cardiovasculaires et les populations étudiées. Insuffisance cardiaque: Forxiga est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.

Posologie et mode d'administration : Posologie : Diabète de type 2 : La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Effets indésirables). Insuffisance cardiaque: La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour. Dans l'étude DAPA-HF, la dapagliflozine a été administrée en supplément des autres traitements de l'insuffisance cardiaque (voir rubrique Propriétés

pharmacodynamiques). Coût de traitement journalier : 1,28 euros. Populations particulières: Traitement du diabète chez les patients atteints d'insuffisance rénale: Pour l'amélioration du contrôle glycémique, comme l'efficacité glycémique dépend de la fonction rénale, Forxiga ne doit pas être initié chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire [DFG] < 60 mL/min et doit être arrêté en présence d'un DFG constamment inférieur à 45 mL/min (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Effets indésirables, Propriétés pharmacodynamiques et Propriétés pharmacocinétiques). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire selon l'état de la fonction rénale. Traitement de l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance rénale : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire selon l'état de la fonction rénale (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). L'expérience de la dapagliflozine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée (DFG < 30 mL/min). Insuffisance hépatique : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques). Patients avec un diabète de type 1: Forxiga 10 mg n'est pas recommandé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chez les patients présentant un diabète de type 1 (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Sujets âgés (≥ 65 ans) : Aucun ajustement de la dose n'est recommandé selon l'âge. Population pédiatrique : La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine chez les enfants âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers.

Contre-indications : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Liste complète des excipients.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Insuffisance rénale : Traitement du diabète: L'efficacité glycémique de la dapagliflozine dépend de la fonction rénale et l'efficacité est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et est vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique Posologie et mode d'administration, Propriétés pharmacodynamiques et Propriétés pharmacocinétiques). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFG < 60 mL/min), une plus forte proportion de patients traités par

dapagliflozine ont présenté des effets indésirables à type d'élévation de la créatinine, du phosphore, de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et d'hypotension comparé au placebo. Pour l'amélioration du contrôle glycémique dans le traitement du diabète, Forxiga ne doit pas être initié chez les patients ayant un DFG < 60 mL/min et doit être arrêté en présence d'un DFG constamment < 45 mL/min. Forxiga n'a pas été étudié dans le cadre d'une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) ou d'une insuffisance rénale terminale (IRT). Un suivi de la fonction rénale est recommandé comme suit :

- Avant l'initiation de la dapagliflozine et au moins une fois par an après (voir rubriques Posologie et mode d'administration, Effets indésirables, Propriétés pharmaco-dynamiques et Propriétés pharmacocinétiques).
- Avant l'initiation de traitements concomitants pouvant réduire la fonction rénale et périodiquement après.

- Pour une fonction rénale proche avec un DFG < 60 mL/min, au moins 2 à 4 fois par an. **Traitement de l'insuffisance cardiaque :**

L'expérience de la dapagliflozine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) est limitée. Chez les patients traités par la dapagliflozine à la fois pour une insuffisance cardiaque et un diabète de type 2, un traitement additionnel de réduction de la glycémie doit être envisagé si le DFG est descendu de façon constante à une valeur sous 45 mL/min.

Insuffisance hépatique : L'expérience des études cliniques chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique est limitée. L'exposition à la dapagliflozine est augmentée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Propriétés pharmacocinétiques).

Utilisation chez les patients à risque de déplétion volémique et/ou d'hypotension : En raison de son mécanisme d'action, la dapagliflozine augmente la diurèse, ce qui pourrait être à l'origine de la baisse modérée de la pression artérielle observée dans les études cliniques (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). Celle-ci pourrait être plus prononcée chez les patients avec des glycémies très élevées. Une attention particulière devra être portée aux patients pour lesquels une baisse de la pression artérielle induite par la dapagliflozine peut représenter un risque, comme les patients sous traitement anti-hypertenseur avec un antécédent d'hypotension ou les patients âgés. En cas de conditions intercurrentes qui peuvent entraîner une déplétion volémique (par exemple : une maladie gastro-intestinale), une surveillance attentive de l'état d'hydratation (par exemple : examen clinique, mesure de la pression artérielle, bilans biologiques incluant l'hématocrite et les électrolytes) est recommandée. Une interruption temporaire du traitement par dapagliflozine est recommandée chez les patients qui développent une déplétion volémique jusqu'à correction de la déplétion (voir rubrique Effets indésirables).

Acidocétose diabétique : Les inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant un risque accru d'acidocétose diabétique (ACD). Les patients qui peuvent être à risque accru d'ACD incluent les patients avec une faible réserve de cellules bêta fonctionnelles (p. ex. les patients avec un diabète de type 1, les patients avec un diabète de type 2 avec peu de peptides C ou un diabète auto-immun latent de l'adulte (LADA) ou les patients avec un antécédent de pancréatite), les patients dont les états conduisent à une absorption alimentaire réduite ou à une déshydratation sévère, les patients chez qui les doses d'insuline sont réduites et les patients avec des besoins accrus en insuline en raison d'une affection médicale aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'une consommation excessive d'alcool. Le risque d'acidocétose diabétique doit être envisagé en cas de survenue de symptômes non spécifiques tels que : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif intense, difficulté à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. Si ces symptômes apparaissent, il faut immédiatement rechercher une acidocétose chez ces patients, indépendamment de la glycémie. Avant d'initier la dapagliflozine, il faut tenir compte des facteurs pouvant prédisposer à une acidocétose dans les antécédents médicaux du patient. Le traitement doit être interrompu chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes ou des pathologies médicales aiguës graves. La surveillance des corps cétoniques est recommandée chez ces patients. Le contrôle de la cétonémie (taux de cétone dans le sang) est préféré à la cétonurie (taux de cétone dans l'urine). Le traitement par la dapagliflozine ne peut être repris que quand les taux de corps cétoniques sont normaux et après une stabilisation de l'état du patient.

Diabète de type 2 : De rares cas d'ACD, incluant des cas ayant conduit à la mise en jeu du pronostic vital et des cas d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT2, y compris avec la dapagliflozine. Dans un certain nombre de cas, le tableau clinique était de présentation atypique, avec seulement une élévation modérée de la glycémie, en dessous de 14 mmol/L (250 mg/dL). Pour les patients chez qui une ACD est suspectée ou diagnostiquée, le traitement par dapagliflozine doit être immédiatement arrêté. La reprise d'un traitement par inhibiteurs du SGLT2 chez les patients présentant une ACD sous traitement par inhibiteurs du SGLT2 n'est pas recommandée sauf si un autre facteur déclenchant est identifié et corrigé.

Diabète de type 1 : Dans les études portant sur la dapagliflozine dans le diabète de type 1, les cas d'ACD étaient fréquents. La dapagliflozine 10 mg ne doit pas être utilisée pour le traitement des patients atteints de diabète de type 1.

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) : Des cas de fasciite

nécrosante du périnée (aussi appelée «gangrène de Fournier») survenus après mise sur le marché ont été rapportés chez des patients de sexe masculin et féminin prenant des inhibiteurs du SGLT2 (voir rubrique Effets indésirables). Cet événement rare mais grave et mettant potentiellement en jeu le pronostic vital des patients nécessite une intervention chirurgicale et un traitement antibiotique en urgence. Il convient de recommander aux patients de consulter un médecin s'ils développent des symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, un érythème ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises. Il convient de garder à l'esprit que la fasciite nécrosante peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, le traitement par Forxiga doit être interrompu et un traitement rapide (comprenant des antibiotiques et un débridement chirurgical) doit être instauré.

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

Sujets âgés (≥ 65 ans) : Les patients âgés peuvent avoir un risque plus important de déplétion volémique et sont plus susceptibles d'être traités par des diurétiques. Les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une altération de la fonction rénale et/ou d'être traités par des médicaments anti-hypertenseurs qui peuvent provoquer des modifications de la fonction rénale tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II de type 1 (ARA II). Les mêmes recommandations que celles pour la fonction rénale s'appliquent aux patients âgés comme à tous les autres patients (voir rubriques Posologie et mode d'administration, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Effets indésirables et Propriétés pharmaco-dynamiques).

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

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

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

Lactose : Les comprimés contiennent du lactose. Les patients atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en Lapp lactase, ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes

d'interactions : Interactions pharmacodynamiques : Diurétiques : La dapagliflozine peut majorer l'effet diurétique des thiazides et des diurétiques de l'anse et peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Insuline et sécrétagogues d'insuline : L'insuline et les sécrétagogues d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémifiants, entraînent une hypoglycémie. Ainsi, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en association avec la dapagliflozine (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Effets indésirables). Interactions pharmacocinétiques : Le métabolisme de la dapagliflozine se fait essentiellement *via* une réaction de glucuroconjugaison médiée par l'UDP glucuronosyltransférase 1A9 (UGT1A9). Lors d'études *in vitro*, la dapagliflozine n'a ni inhibé les cytochromes P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni induit les CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Ainsi, la dapagliflozine ne devrait pas modifier la clairance métabolique des médicaments coadministrés et métabolisés par ces enzymes.

Effet des autres médicaments sur la dapagliflozine : Les études d'interaction, principalement à dose unique, menées chez des sujets sains suggèrent que la pharmacocinétique de la dapagliflozine n'est pas modifiée par la metformine, la pioglitazone, la sitagliptine, le glimépiride, le voglibose, l'hydrochlorothiazide, le bumétanide, le valsartan ou la simvastatine. Suite à la coadministration de la dapagliflozine avec la rifampicine (un inducteur de différents transporteurs actifs et substances métabolisantes), une baisse de 22 % de l'exposition systémique à la dapagliflozine (ASC) a été observée, mais sans effet cliniquement significatif sur l'excrétion urinaire du glucose sur 24 heures. Aucun ajustement posologique n'est recommandé. Aucun effet cliniquement pertinent avec d'autres inducteurs (par exemple la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital) n'est attendu. Suite à la coadministration de la dapagliflozine avec l'acide méfénamique (un inhibiteur de UGT1A9), une augmentation de 55 % de l'exposition systémique de la dapagliflozine a été observée, mais sans effet cliniquement significatif sur l'excrétion urinaire du glucose sur 24 heures. Aucun ajustement posologique n'est recommandé.

Effet de la dapagliflozine sur les autres médicaments : Lors d'études d'interactions, principalement à dose unique, menées chez des sujets sains, la dapagliflozine n'a pas modifié la pharmacocinétique de la metformine, de la pioglitazone, de la sitagliptine, du glimépiride, de l'hydrochlorothiazide, du bumétanide, du valsartan, de la digoxine (un substrat de la P-gp) ou de la warfarine (S-warfarine, un substrat du CYP2C9), ou les effets anticoagulants de la warfarine

mesurés par l'INR. L'association d'une seule dose de dapagliflozine 20 mg et de simvastatine (un substrat du CYP3A4) a entraîné une augmentation de 19 % de l'ASC de la simvastatine et de 31 % de l'ASC de la simvastatine acide. L'augmentation de l'exposition à la simvastatine et à la simvastatine acide n'est pas considérée cliniquement significative. **Interférence avec le test 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)** : L'évaluation du contrôle glycémique par le test 1,5-AG n'est pas recommandée étant donné que les mesures du 1,5-AG sont non fiables pour l'évaluation du contrôle glycémique chez les patients prenant des inhibiteurs du SGLT2. L'utilisation de méthodes alternatives pour l'évaluation du contrôle glycémique est conseillée. **Population pédiatrique** : Les études d'interactions ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

Fertilité, grossesse et allaitement : **Grossesse** : Il n'existe aucune donnée relative à l'utilisation de la dapagliflozine chez la femme enceinte. Des études chez le rat ont révélé une toxicité pour le rein en développement durant la période correspondant aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse humaine (voir rubrique Données de sécurité préclinique). Par conséquent, l'utilisation de la dapagliflozine n'est pas recommandée au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse. Le traitement par la dapagliflozine doit être interrompu dès la découverte de la grossesse. **Allaitement** : On ne sait pas si la dapagliflozine et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence une excrétion de la dapagliflozine/de ses métabolites dans le lait, ainsi que des effets pharmacologiquement induits dans le cadre de l'allaitement (voir rubrique Données de sécurité préclinique). Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu. La dapagliflozine ne doit pas être utilisée durant l'allaitement. **Fertilité** : L'effet de la dapagliflozine sur la fertilité n'a pas été étudié chez les humains. La dapagliflozine n'a entraîné aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles, quelle que soit la dose testée.

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

Effets indésirables : **Résumé du profil de sécurité** : **Diabète de type 2** : Dans les études cliniques conduites dans le diabète de type 2, plus de 15 000 patients ont été traités par dapagliflozine. L'évaluation principale de sécurité d'emploi et de tolérance a été réalisée dans le cadre d'une analyse poolée préspecifiée de 13 études à court

terme (jusqu'à 24 semaines) contrôlées versus placebo avec 2 360 patients traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, dans le diabète de type 2 (étude DECLARE voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques), 8 574 patients ont reçu de la dapagliflozine 10 mg et 8 569 ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 48 mois. En tout, il y a eu 30 623 patients-années d'exposition à la dapagliflozine. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques étaient les infections génitales. **Insuffisance cardiaque** : Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (étude DAPA-HF), 2 368 patients ont été traités par la dapagliflozine à la dose de 10 mg et 2 368 patients ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 18 mois. La population de patients incluait des patients diabétiques de type 2 ou non diabétiques et des patients avec un DFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m². Le profil de sécurité global de la dapagliflozine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque était cohérent avec le profil de sécurité connu de la dapagliflozine. **Liste tabulée des effets indésirables** : Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les études cliniques contrôlées versus placebo et lors de la surveillance en post-commercialisation. Aucun ne s'est révélé dose-dépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent*	Peu fréquent**	Rare	Très rare
Infections et infestations		Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées ^{b,c} Infection des voies urinaires ^{a,b,d}	Infection fongique**		Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) ^{b,j}
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline) ^b		Déplétion volémique ^{b,e} Soif**	Acidocétose diabétique (dans le cadre d'une utilisation dans le diabète de type 2) ^{b,i,k}	
Affections du système nerveux		Sensations vertigineuses			
Affections gastro-intestinales			Constipation** Sécheresse buccale**		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash ^l			Angio-œdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur dorsale ^g			
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie Polyurie ^f	Nycturie**		
Affections des organes de reproduction et du sein			Prurit vulvo vaginal** Prurit génital**		
Investigations		Augmentation de l'hématocrite ^g Diminution de la clairance rénale de la créatinine pendant le traitement initial ^b Dyslipidémie ^h	Elévation de la créatininémie pendant le traitement initial ^b Elévation de l'urémie** Perte de poids**		

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

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

^c La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés prédéfinis : infection mycosique vulvo-vaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvo-vaginale,

vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire.

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

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

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

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

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

ⁱ Voir la rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

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

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

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

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

Description de certains effets indésirables : Vulvovaginite, balanite

et infections génitales associées : Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5 % et 0,6 % des patients ayant reçu la dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées et les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4 % et 1,2 % pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement) et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Dans l'étude DECLARE, les nombres de patients présentant des événements indésirables graves de type infections génitales étaient faibles et équilibrés : 2 patients dans chacun des groupes dapagliflozine et placebo. Dans l'étude DAPA-HF, aucun patient n'a rapporté d'événement indésirable grave de type infections génitales dans le groupe dapagliflozine et un patient en a rapporté dans le groupe placebo. Sept (0,3 %) patients ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections génitales dans le groupe dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo. *Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)* : Des cas de gangrène de Fournier ont été rapportés en post-commercialisation chez des patients prenant des inhibiteurs de SGLT2, incluant la dapagliflozine (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Dans l'étude DECLARE conduite chez 17 160 patients avec un diabète de type II et avec un temps médian d'exposition de 48 mois, un total de 6 cas de gangrène de Fournier ont été rapportés, un dans le groupe traité par la dapagliflozine et 5 dans le groupe placebo. *Hypoglycémie* : La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans les études cliniques dans le diabète. Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5 %) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association aux sulfamides hypoglycémiantes et aux traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Dans une étude en association au glimépiride, aux semaines 24 et 48, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et glimépiride (6,0 % et 7,9 %, respectivement) que chez les patients ayant reçu le placebo et le glimépiride (2,1 % et 2,1 %,

respectivement). Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement, aux semaines 24 et 104, chez 0,5 % et 1,0 % du groupe de patients traités par dapagliflozine 10 mg et insuline, et chez 0,5 % du groupe de patients traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3 % et 53,1 % des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 34,0 % et 41,6 % des patients ayant reçu le placebo et insuline. Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant conduite jusqu'à 24 semaines, aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8 % des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant et chez 3,7 % des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant. Dans l'étude DECLARE, aucune augmentation du risque d'hypoglycémie majeure n'a été observée avec le traitement par dapagliflozine par rapport au placebo. Des événements majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 58 (0,7 %) patients traités par dapagliflozine et chez 83 (1,0 %) patients traités par placebo. Dans l'étude DAPA-HF, des événements majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 4 (0,2 %) patients de chacun des groupes dapagliflozine et placebo. Ils ont été observés uniquement chez les patients atteints de diabète de type 2. *Déplétion volémique* : Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, des effets évocateurs d'une déplétion volémique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1 % et 0,7 % des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2 % des patients, et se sont réparties de manière équilibrée entre les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Dans l'étude DECLARE, les nombres de patients présentant des événements évocateurs d'une déplétion volémique étaient équilibrés entre les groupes de traitement : 213 (2,5 %) et 207 (2,4 %) respectivement, dans les groupes dapagliflozine et placebo. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 81 (0,9 %) et 70 (0,8 %) des patients, dans les groupes dapagliflozine et placebo, respectivement. Les événements étaient globalement équilibrés entre les groupes de traitement dans les sous-groupes constitués en fonction de l'âge, de l'utilisation de diurétiques, de la pression artérielle et de l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II). Chez les patients présentant un DFGe <60 mL/min/1,73 m² à l'inclusion, il y a eu 19 événements indésirables graves évocateurs d'une déplétion

volémique dans le groupe dapagliflozine et 13 événements dans le groupe placebo. Dans l'étude DAPA-HF, le nombre de patients présentant des événements indésirables évocateurs d'une déplétion volémique était de 170 (7,2 %) patients dans le groupe dapagliflozine et 153 (6,5 %) dans le groupe placebo. Moins de patients ont présenté des événements indésirables graves évocateurs d'une déplétion volémique dans le groupe dapagliflozine par rapport au groupe placebo : 23 (1,0 %) et 38 (1,6 %) patients, respectivement. Des résultats similaires ont été observés indépendamment de la présence ou non d'un diabète à l'inclusion et des valeurs initiales du DFGe. *Acidocétose diabétique dans le diabète de type 2* : Dans l'étude DECLARE, avec une durée d'exposition médiane de 48 mois, des événements de type ACD ont été rapportés chez 27 patients du groupe dapagliflozine 10 mg et chez 12 patients du groupe placebo. Les événements sont survenus de manière homogène tout au long de la période d'étude. Sur les 27 patients ayant présenté des événements de type ACD dans le groupe dapagliflozine, 22 recevaient également un traitement par insuline au moment de l'événement. Les facteurs déclenchants de l'ACD étaient ceux attendus pour une population de patients atteints de diabète de type 2 (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Dans l'étude DAPA-HF, des événements de type acidocétose diabétique (ACD) ont été rapportés chez 3 patients atteints de diabète de type 2 dans le groupe dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo. *Infections des voies urinaires* : Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7 % versus 3,5 % ; voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement entraîné l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Dans l'étude DECLARE, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 79 (0,9 %) événements versus 109 (1,3 %) événements, respectivement. Dans l'étude DAPA-HF, le nombre de patients présentant des événements indésirables graves de type infections des voies urinaires était de 14 (0,6 %) patients dans le groupe dapagliflozine et 17 (0,7 %) dans le groupe placebo. Cinq (0,2 %) patients ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections des voies urinaires dans chacun des groupes dapagliflozine et placebo. *Augmentation de la créatinine* : Les effets indésirables liés

à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex : diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8 % des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFGe ≥ 60 mL/min/1,73m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8 % des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFGe ≥ 30 et < 60 mL/min/1,73m² (18,5% dapagliflozine 10 mg versus 9,3 % placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatininémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dL par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement. Dans l'étude DECLARE, incluant des patients âgés et des patients présentant une insuffisance rénale (DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m²), le DFGe a diminué avec le temps dans les deux groupes de traitement. À 1 an, le DFGe moyen était légèrement plus faible, et à 4 ans, le DFGe moyen était légèrement plus élevé dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo. Dans l'étude DAPA-HF, le DFGe a diminué au fil du temps dans le groupe dapagliflozine et le groupe placebo. La diminution initiale du DFGe moyen était de -4,3 mL/min/1,73 m² dans le groupe dapagliflozine et de -1,1 mL/min/1,73 m² dans le groupe placebo. À 20 mois, la variation par rapport à la valeur initiale du DFGe était similaire entre les groupes de traitement : -5,3 mL/min/1,73 m² pour la dapagliflozine et -4,5 mL/min/1,73 m² pour le placebo. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

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

une durée dose-dépendante (au moins 5 jours pour la dose de 500 mg), sans cas de déshydratation, d'hypotension ou de déséquilibre électrolytique et sans effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc. L'incidence d'hypoglycémie était similaire au placebo. Lors des études cliniques au cours desquelles des doses quotidiennes jusqu'à 100 mg (soit 10 fois la dose maximale recommandée chez l'homme) étaient administrées pendant 2 semaines à des sujets sains et à des patients diabétiques de type 2, l'incidence d'hypoglycémie était légèrement plus élevée qu'avec le placebo et n'était pas dose-dépendante. Le taux d'évènements indésirables incluant la déshydratation ou l'hypotension étaient comparable au placebo, et aucune modification dose-dépendante cliniquement significative n'a été observée pour les paramètres biologiques, incluant les électrolytes sériques et les biomarqueurs de la fonction rénale. En cas de surdosage, un traitement symptomatique adapté doit être administré en fonction de l'état clinique du patient. L'élimination de la dapagliflozine par hémodialyse n'a pas été étudiée.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :

Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le traitement du diabète, inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2), code ATC : A10BK01. **Mécanisme d'action :** La dapagliflozine est un inhibiteur très puissant (K_i : 0,55 nM), sélectif et réversible du SGLT2. L'inhibition du SGLT2 par la dapagliflozine réduit la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire dans le tubule rénal proximal avec une réduction concomitante de la réabsorption du sodium favorisant l'excrétion urinaire du glucose et la diurèse osmotique. La dapagliflozine augmente donc l'apport de sodium au niveau du tubule distal, ce qui est supposé augmenter le rétrocontrôle tubuloglomérulaire et réduire la pression intra-glomérulaire. Ceci, combiné à une diurèse osmotique, entraîne une réduction de la surcharge volumique, une diminution de la pression artérielle et une réduction de la précharge et de la postcharge, et devrait conduire à des effets bénéfiques sur le remodelage cardiaque. Les autres effets comprennent une augmentation de l'hématocrite et une réduction du poids corporel. Les bénéfices cardiaques de la dapagliflozine ne dépendent pas uniquement de l'effet hypoglycémiant et ne sont pas limités aux patients diabétiques comme l'a démontré l'étude DAPA-HF. La dapagliflozine améliore la glycémie à jeun et postprandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose et en favorisant ainsi son excrétion urinaire. Cette excrétion du glucose (effet glycosurique) est observée après la première dose, reste effective durant l'intervalle posologique de 24 heures et se poursuit pendant la durée du traitement. La quantité de glucose éliminée par le rein via ce mécanisme dépend de la glycémie et du TFG. De

ce fait, chez les sujets ayant une glycémie normale, la dapagliflozine a une faible propension à provoquer une hypoglycémie. La dapagliflozine n'affecte pas la production endogène normale du glucose en réponse à l'hypoglycémie. La dapagliflozine agit indépendamment de la sécrétion et de l'action de l'insuline. Une amélioration du modèle d'homéostasie pour l'évaluation de la fonction des cellules bêta (HOMA cellules bêta) a été observée dans les études cliniques avec la dapagliflozine. Le SGLT2 est exprimé sélectivement dans le rein. La dapagliflozine n'inhibe pas d'autres transporteurs du glucose importants pour le transport du glucose dans les tissus périphériques et est > 1 400 fois plus sélective pour le SGLT2 que pour le SGLT1, le principal transporteur intestinal chargé de l'absorption du glucose. **Effets pharmacodynamiques :** Des augmentations de la quantité de glucose excrétée dans l'urine ont été observées chez les sujets sains et chez ceux atteints de diabète de type 2 suite à l'administration de la dapagliflozine. Près de 70 g de glucose ont été excrétés dans l'urine chaque jour (soit 280 kcal/jour) avec une dose quotidienne de 10 mg de la dapagliflozine administrée pendant 12 semaines à des patients atteints de diabète de type 2. Des signes d'excrétion durable du glucose ont été constatés chez des patients atteints de diabète de type 2 et ayant reçu 10 mg/jour de dapagliflozine pendant 2 ans. Cette excrétion urinaire du glucose associée à la dapagliflozine entraîne également une diurèse osmotique ainsi qu'une augmentation du volume urinaire chez les patients présentant un diabète de type 2. L'augmentation du volume urinaire chez les patients atteints de diabète de type 2 traités par dapagliflozine 10 mg était maintenue à 12 semaines et s'élevait à environ 375 mL/jour. L'augmentation du volume urinaire était associée à une augmentation légère et transitoire de l'excrétion urinaire du sodium, elle-même non liée à une évolution de la concentration de sodium sérique. L'excrétion urinaire de l'acide urique a également augmenté de manière transitoire (pendant 3 à 7 jours) et a été accompagnée d'une diminution durable de la concentration sérique d'acide urique. A 24 semaines, la diminution de la concentration sérique d'acide urique était comprise entre -48,3 à -18,3 micromoles/L (de -0,87 à -0,33 mg/dL). **Efficacité et sécurité clinique :** **Diabète de type 2 :** L'amélioration du contrôle glycémique et la réduction conjointe de la morbi-mortalité cardiovasculaire font partie intégrante du traitement du diabète de type 2. Quatorze études cliniques contrôlées, randomisées et en double aveugle ont été réalisées chez 7 056 patients diabétiques de type 2 afin d'évaluer l'efficacité glycémique et la tolérance de Forxiga ; 4 737 d'entre eux étaient traités par dapagliflozine. Douze études avaient une période de traitement de 24 semaines, 8 ont été prolongées de 24 à 80 semaines (pour une durée totale de

104 semaines), une étude avait une période de traitement de 28 semaines, et une étude a duré 52 semaines avec des périodes d'extension de 52 semaines et de 104 semaines (durée totale de l'étude de 208 semaines). La durée moyenne des cas de diabète était comprise entre 1,4 et 16,9 ans. Cinquante pour cent (50 %) des patients avaient une insuffisance rénale légère et 11 % une insuffisance rénale modérée. Cinquante-et-un pour cent (51 %) des patients étaient des hommes, 84 % étaient d'origine caucasienne, 8 % étaient d'origine asiatique, 4 % étaient d'origine afro-américaine et 4 % étaient issus d'autres groupes ethniques. Quatre-vingt-un pour cent (81 %) des patients présentaient un indice de masse corporelle (IMC) \geq 27. Par ailleurs, deux études contrôlées *versus* placebo de 12 semaines ont été conduites chez des patients présentant un diabète de type 2 et une hypertension insuffisamment contrôlés. Une étude des effets cardiovasculaires (DECLARE) a été conduite avec la dapagliflozine 10 mg *versus* placebo chez 17 160 patients atteints de diabète de type 2 avec ou sans maladie cardiovasculaire établie afin d'évaluer l'effet du médicament sur les événements cardiovasculaires et rénaux. **Contrôle glycémique:** *Monothérapie* : Une étude en double aveugle contrôlée *versus* placebo de 24 semaines (avec une période d'extension additionnelle) a été menée afin d'évaluer la tolérance et l'efficacité de Forxiga en monothérapie chez des patients atteints de diabète de type 2 dont le contrôle glycémique est inadéquat. Le traitement par une dose quotidienne de la dapagliflozine a entraîné des diminutions statistiquement significatives ($p < 0,0001$) de l'HbA1c par rapport au placebo (Tableau 2). Durant la période d'extension, la baisse de l'HbA1c s'est maintenue jusqu'à la semaine 102 (variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales de -0,61 % et de -0,17 % pour dapagliflozine 10 mg et le placebo, respectivement).

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

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

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

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

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

^{*} Valeur $p < 0,0001$ *versus* placebo

^s Significativité statistique non déterminée en raison de la procédure d'évaluation séquentielle des critères secondaires

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

dans l'étude aux semaines 104 était de 56,2 % et 39,7 % pour le groupe traité par la dapagliflozine et 50,0 % et 34,6 % pour le groupe traité par le glipizide.

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

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

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

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

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

^d Non infériorité versus l'association glipizide + metformine

* Valeur $p < 0,0001$

La dapagliflozine en association à la metformine, au glimépiride, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, à la sitagliptine (avec ou sans metformine) ou à l'insuline a entraîné des diminutions statistiquement significatives de l'HbA1c à 24 semaines par rapport aux patients recevant le placebo ($p < 0,0001$; Tableaux 4, 5 et 6). Les diminutions de l'HbA1c constatées à la semaine 24 ont été maintenues dans les études en association (glimépiride et insuline) sur 48 semaines (glimépiride) et jusqu'à 104 semaines (insuline). A la semaine 48, en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), les variations moyennes ajustées par rapport à la valeur initiale pour dapagliflozine 10 mg et le placebo étaient de -0,30 % et 0,38 % respectivement. Pour l'étude en association à la metformine, les diminutions d'HbA1c ont été maintenues jusqu'à la semaine 102 (variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales de -0,78 % et de 0,02 % pour dapagliflozine 10 mg et le placebo, respectivement). A la semaine 104 pour l'insuline (associée ou non à d'autres hypoglycémiant oraux), les variations moyennes ajustées de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale étaient diminuées de -0,71 % et -0,06 %, respectivement, pour dapagliflozine 10 mg et le placebo. Aux semaines 48 et 104, la dose d'insuline est restée stable par rapport à la valeur initiale chez les patients traités par

dapagliflozine 10 mg à une dose moyenne de 76 UI/jour. Dans le groupe placebo, il y a eu une augmentation moyenne de 10,5 UI/jour et 18,3 UI/jour par rapport à la valeur initiale (dose moyenne de 84 et de 92 UI/jour), respectivement, aux semaines 48 et 104. La proportion de patients restés dans l'étude à la semaine 104 était de 72,4 % pour le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et 54,8 % pour le groupe placebo.

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

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

¹ Metformine $\geq 1\ 500$ mg/jour ;

² Sitagliptine 100 mg/jour

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

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

^c Moyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale

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

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

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

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

¹ Glimépiride 4 mg/jour;

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

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

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

^c Moyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale

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

^e LRM: Analyse longitudinale de mesures répétées

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En association avec la metformine chez les patients naïfs : Un total de 1236 patients naïfs de traitement présentant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé ($HbA1c \geq 7,5\%$ et $\leq 12\%$) ont participé à deux études contrôlées avec comparateur actif d'une durée de 24 semaines afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la dapagliflozine (5 mg ou 10 mg) en association avec la metformine chez les patients naïfs *versus* chaque médicament pris individuellement. Le traitement par la dapagliflozine 10 mg en association avec la metformine (jusqu'à 2000 mg par jour) a montré des améliorations significatives de l'HbA1c en comparaison avec le traitement par des médicaments pris individuellement (Tableau 7) et a conduit à des réductions plus importantes de la G_aJ (comparé aux médicaments pris individuellement) et du poids corporel (comparé à la metformine).

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

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

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

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

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

* Valeur $p < 0,0001$.

Association thérapeutique avec l'exénatide à libération prolongée :

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

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

Paramètre	Dapagliflozine 10 mg QD + exénatide à libération prolongée 2 mg QW	Dapagliflozine 10 mg QD + placebo QW	Exénatide à libération prolongée 2 mg QW + placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
A l'inclusion (moyenne)	9,29	9,25	9,26
Variation depuis l'inclusion ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre l'association et le médicament seul (IC 95 %)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA1c < 7 %	44,7	19,1	26,9
Poids corporel (kg)			
A l'inclusion (moyenne)	92,13	90,87	89,12
Variation depuis l'inclusion ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre l'association et le médicament seul (IC 95 %)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

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

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

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

Les valeurs de p sont toutes des valeurs de p ajustées pour des mesures multiples. Les analyses excluent les mesures post traitement et après arrêt prématuré de la prise des produits à l'étude.

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

d'exénatide à libération prolongée a entraîné des réductions plus importantes de la G_AJ à la semaine 28 : -3,66 mmol/L (-65,8 mg/dL), en comparaison à -2,73 mmol/L (-49,2 mg/dL) pour la dapagliflozine seule ($p < 0,001$) et à -2,54 mmol/L (-45,8 mg/dL) pour l'exénatide seule ($p < 0,001$). Dans une étude spécifique chez des patients diabétiques ayant un DFG_e ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m², un traitement par dapagliflozine a montré des réductions de la G_AJ à la semaine 24 de -1,19 mmol/L (-21,46 mg/dL) par rapport à -0,27 mmol/L (-4,87 mg/dL) pour le placebo ($p = 0,001$). Glycémie postprandiale : Le traitement par la dapagliflozine 10 mg en association au glimépiride a entraîné une réduction statistiquement significative de la glycémie postprandiale à 2 heures à la semaine 24. Cet effet s'est maintenu jusqu'à la semaine 48. Le traitement par dapagliflozine 10 mg en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine) a entraîné des diminutions de la glycémie postprandiale à 2 heures à la semaine 24 qui ont été maintenues jusqu'à la semaine 48. L'association de dapagliflozine 10 mg et d'exénatide à libération prolongée a conduit à des réductions significativement plus importantes de la glycémie postprandiale à 2 heures à la semaine 28 en comparaison à chaque médicament seul. Poids corporel : La prise de dapagliflozine 10 mg en association à la metformine, au glimépiride, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, à la sitagliptine (avec ou sans metformine) ou à l'insuline a entraîné une réduction statistiquement significative du poids corporel à 24 semaines ($p < 0,0001$, tableaux 4 et 5). Ces effets ont été maintenus lors des études à long terme. A la semaine 48, la différence entre la dapagliflozine en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine) comparée au placebo était de -2,22 kg. A la semaine 102, la différence entre la dapagliflozine et le placebo, associée à la metformine ou associée à l'insuline, était, respectivement, de -2,14 et -2,88 kg. Dans une étude contrôlée de non-infériorité en association à la metformine, la dapagliflozine a entraîné comparativement au glipizide une réduction statistiquement significative du poids corporel de -4,65 kg à 52 semaines ($p < 0,0001$, tableau 3) qui était maintenue à 104 semaines et 208 semaines (-5,06 kg et -4,38 kg respectivement). L'association de dapagliflozine 10 mg et d'exénatide à libération prolongée a démontré une réduction significativement plus importante du poids en comparaison à chaque médicament seul (Tableau 8). Une étude de 24 semaines chez 182 patients diabétiques utilisant l'absorptiométrie à rayons X double énergie (DXA) a évalué la composition corporelle sous dapagliflozine 10 mg associée à la metformine versus l'association placebo et metformine. Cette étude a montré des réductions du poids corporel et de la masse grasse mesurée par DXA plutôt qu'une perte de tissu maigre ou qu'une perte hydrique sous dapagliflozine. Le traitement avec

Forxiga et metformine a révélé une diminution numérique du tissu adipeux viscéral versus le traitement par placebo et metformine lors d'une sous-étude d'imagerie par résonance magnétique. Pression artérielle : Dans une analyse poolée prédéfinie de 13 études versus placebo, le traitement par la dapagliflozine 10 mg a entraîné une variation de la pression artérielle systolique de -3,7 mmHg et de la pression artérielle diastolique de -1,8 mmHg par rapport aux valeurs initiales, versus -0,5 mmHg pour la pression systolique et -0,5 mmHg pour la pression diastolique dans le groupe placebo à la semaine 24. Des diminutions similaires ont été observées jusqu'à 104 semaines. Le traitement avec l'association de dapagliflozine 10 mg et d'exénatide à libération prolongée a conduit à la semaine 28 à une diminution significativement plus importante (-4,3 mmHg) de la pression artérielle systolique comparée à celle avec la dapagliflozine seule (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) ou à celle avec l'exénatide à libération prolongée seule (-1,2 \pm 0,8 mmHg, $p < 0,01$). Dans deux études contrôlées versus placebo de 12 semaines, un total de 1 062 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés et hypertendus (malgré la prise d'un traitement antérieur régulier par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) dans une étude et par IEC ou par ARA-II associé à un traitement antihypertenseur additionnel dans l'autre étude) ont été traités par 10 mg de dapagliflozine ou par placebo. Pour les 2 études, à la semaine 12, la dapagliflozine 10 mg associée au traitement antidiabétique habituel a entraîné une amélioration de l'HbA_{1c} et une diminution de la pression artérielle systolique, corrigée par rapport à la diminution due à la prise d'un placebo, respectivement de 3,1 et 4,3 mmHg en moyenne. Dans une étude spécifique chez des patients diabétiques ayant un DFG_e ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m², un traitement par dapagliflozine a montré une réduction de la pression artérielle systolique en position assise à la semaine 24 de -4,8 mmHg par rapport à une réduction de -1,7 mmHg pour le placebo ($p < 0,05$). Contrôle glycémique chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée IRC 3A (DFG_e ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m²) : L'efficacité de la dapagliflozine a fait l'objet d'une évaluation au cours d'une étude spécifique chez des patients diabétiques avec un DFG_e ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m² et présentant une glycémie insuffisamment contrôlée avec les traitements standards. Le traitement par la dapagliflozine a permis des diminutions de l'HbA_{1c} et du poids corporel par rapport au placebo (Tableau 9).

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

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

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

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

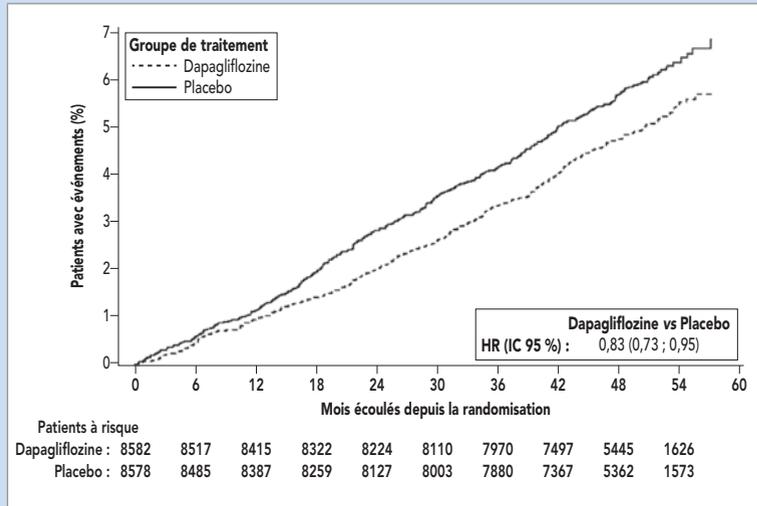
^c Dérivée de la moyenne des moindres carrés ajustée par rapport à la valeur initiale

* $p < 0,001$

Patients avec une valeur initiale Hb1Ac ≥ 9 % : Dans une analyse prédéterminée de patients avec une valeur initiale d'Hb1Ac $\geq 9,0$ %, traités par dapagliflozine 10 mg en monothérapie, il a été démontré des baisses statistiquement significatives de l'Hb1Ac à 24 semaines en monothérapie (la variation moyenne ajustée de la valeur initiale, respectivement : -2,04 % et 0,19 % pour dapagliflozine 10 mg et le placebo) et en association à la metformine (la variation moyenne ajustée de la valeur initiale, respectivement : -1,32 % et -0,53 % pour dapagliflozine 10 mg et le placebo). Effets cardiovasculaire et rénal : DECLARE (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) était une étude clinique internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, conduite afin de déterminer l'effet de la dapagliflozine par rapport au placebo sur les effets cardiovasculaires lorsque le médicament était ajouté aux traitements standards en cours. Tous les patients présentaient un diabète de type 2 et soit au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire supplémentaires (âge ≥ 55 ans chez les hommes ou ≥ 60 ans chez les femmes et au moins une des caractéristiques suivantes : dyslipidémie, hypertension ou tabagisme actif), soit une maladie cardiovasculaire établie. Sur les 17 160 patients randomisés, 6 974 (40,6 %) présentaient une maladie cardiovasculaire établie et 10 186 (59,4 %) ne présentaient pas de maladie cardiovasculaire établie. 8 582 patients ont été randomisés dans le groupe dapagliflozine 10 mg et 8 578 dans le

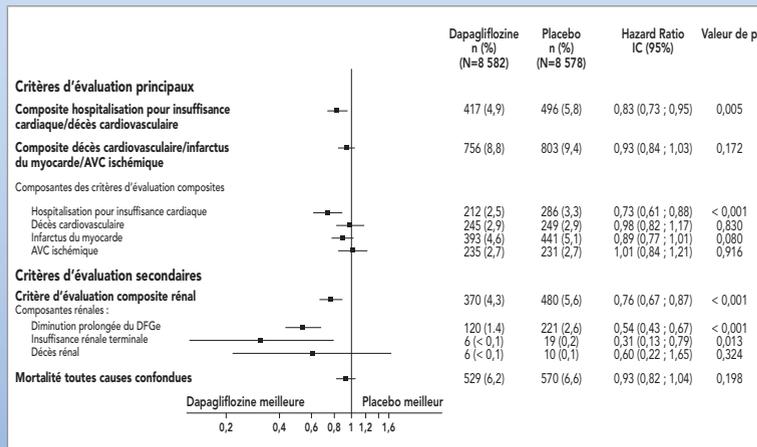
groupe placebo, et ont été suivis pendant une durée médiane de 4,2 ans. L'âge moyen des patients dans l'étude était de 63,9 ans, et 37,4 % étaient des femmes. En tout, 22,4 % avaient un diabète depuis ≤ 5 ans, et l'ancienneté moyenne du diabète était de 11,9 ans. Le taux moyen d'HbA1c était de 8,3 % et l'IMC moyen était de 32,1 kg/m². À l'inclusion, 10,0 % des patients avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque. Le DFGe moyen était de 85,2 mL/min/1,73 m², 7,4 % des patients avaient un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² et 30,3 % des patients avaient une micro- ou une macroalbuminurie (rapport albuminurie/créatininurie [RAC] ≥ 30 à ≤ 300 mg/g ou > 300 mg/g, respectivement). La plupart des patients (98 %) utilisaient un ou plusieurs médicaments antidiabétiques à l'inclusion, incluant metformine (82 %), insuline (41 %) et sulfamide hypoglycémiant (43 %). Les critères d'évaluation principaux étaient le délai de survenue du premier événement du critère composite «décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique» (MACE) et le délai de survenue du premier événement du critère composite «hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire». Les critères d'évaluation secondaires étaient un critère d'évaluation composite rénal et un critère de mortalité toutes causes confondues. *Événements cardiovasculaires majeurs (major adverse cardiovascular events, MACE)* : La dapagliflozine 10 mg a démontré sa non-infériorité versus placebo pour le critère composite «décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC ischémique» (p unilatéral $< 0,001$). *Insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire* : La dapagliflozine 10 mg a démontré une supériorité versus placebo concernant la prévention pour le composite «hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire» (Figure 1). L'effet était particulièrement porté par l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, sans différence au niveau des décès cardiovasculaires (Figure 2). Le bénéfice du traitement par dapagliflozine versus placebo a été observé chez les patients avec et sans maladie cardiovasculaire établie, avec et sans insuffisance cardiaque à l'inclusion, et il était cohérent dans tous les sous-groupes clés, constitués en fonction de l'âge, du sexe, de la fonction rénale (DFGe) et de la région.

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



« Patients à risque » correspond au nombre de patients à risque au début de la période. HR = Hazard ratio IC = intervalle de confiance. Les résultats des critères d'évaluation des critères principaux et secondaires se trouvent au niveau de la figure 2. La supériorité de la dapagliflozine sur le placebo n'a pas été démontrée pour le MACE ($p=0,172$). Le critère composite rénal et le critère mortalité toutes causes n'ont, de ce fait, pas pu être testés dans le processus de confirmation.

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



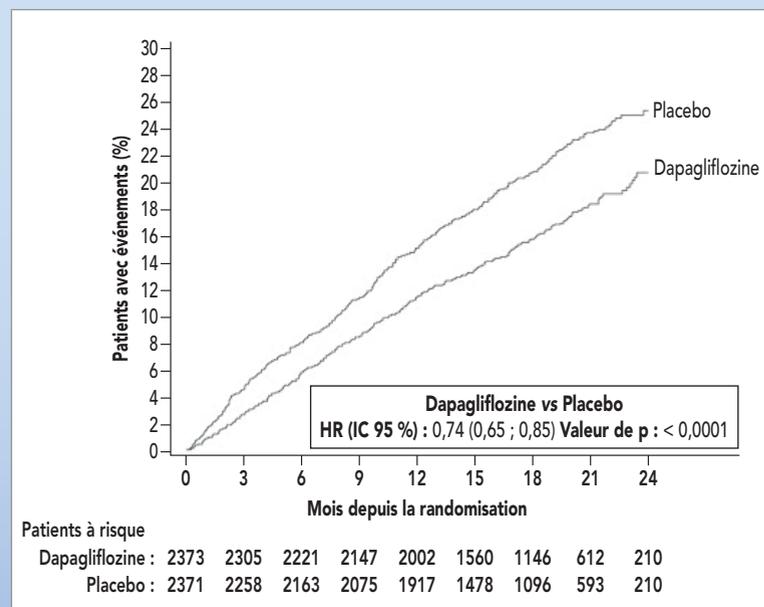
Le critère d'évaluation composite rénal est défini comme une diminution prolongée confirmée ≥ 40 % du DFGe jusqu'à un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² et/ou une insuffisance rénale terminale (dialyse ≥ 90 jours ou transplantation rénale, DFGe prolongée confirmée < 15 mL/min/1,73 m²) et/ou un décès rénal ou cardiovasculaire. Les valeurs de p sont bilatérales. Les valeurs de p pour les critères d'évaluation secondaires et les composantes individuelles sont nominales. Le délai de survenue du premier événement a été analysé dans un modèle des risques proportionnels de Cox. Le nombre de premiers événements pour les composantes individuelles correspond au nombre effectif de premiers événements du critère d'évaluation composite. IC = intervalle de confiance.

Néphropathie : La dapagliflozine a réduit l'incidence des événements du critère composite « diminution confirmée prolongée du DFGe, insuffisance rénale terminale et décès rénal ou cardiovasculaire ». La différence entre les groupes était portée par la réduction des événements des composantes rénales ; la diminution prolongée du DFGe, l'insuffisance rénale terminale et le décès de cause rénale (Figure 2). Le hazard ratio (HR) pour le délai de survenue d'une néphropathie (diminution du DFGe, insuffisance rénale terminale et décès rénal) était de 0,53 (IC 95 % 0,43 ; 0,66) pour la dapagliflozine versus placebo. De plus, la dapagliflozine a réduit la survenue de nouveaux cas d'albuminurie persistante (HR 0,79 [IC 95 % 0,72 ; 0,87]) et a permis une régression plus importante de la macroalbuminurie (HR 1,82 [IC 95 % 1,51 ; 2,20]) par rapport au placebo.

Insuffisance cardiaque : DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure) était une étude internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo conduite chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe fonctionnelle II-IV selon la New York Heart Association [NYHA]) à fraction d'éjection réduite (fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] ≤ 40 %) afin de déterminer l'effet de la dapagliflozine par rapport au placebo sur l'incidence des décès cardiovasculaires et de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque lorsque le médicament était ajouté au traitement de fond standard. Sur 4 744 patients, 2 373 ont été randomisés pour recevoir la dapagliflozine 10 mg et 2 371 le placebo, et ils ont été suivis pendant une durée médiane de 18 mois. L'âge moyen des patients dans l'étude était de 66 ans, et 77 % étaient des hommes. À l'inclusion, 67,5 % des patients étaient en classe II selon la NYHA, 31,6 % en classe III et 0,9 % en classe IV, la FEVG médiane était de 32 %, 56% des insuffisances cardiaques étaient d'origine ischémique, 36% étaient non ischémiques et 8% étaient d'étiologie inconnue. Dans chaque groupe de traitement, 42 % des patients avaient un diabète de type 2 sur la base des antécédents de diagnostic établi

et 3 % supplémentaires de patients de chaque groupe étaient classés comme ayant un diabète de type 2 sur la base d'un taux d'HbA1c $\geq 6,5$ % à la fois à l'inclusion et lors de la randomisation. Les patients recevaient un traitement standard ; 94 % des patients étaient traités par un IEC, un ARA ou une association d'inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (ARNI, 11 %), 96 % par un bêtabloquant, 71 % par un antagoniste du récepteur minéralocorticoïde (ARM), 93 % par un diurétique et 26 % étaient porteurs d'un dispositif implantable. Les patients avec un DFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m² à l'inclusion ont été inclus dans l'étude. Le DFGe moyen était de 66 mL/min/1,73 m², 41 % des patients avaient un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² et 15 % présentaient un DFGe < 45 mL/min/1,73 m². *Décès cardiovasculaires et aggravation de l'insuffisance cardiaque*: La dapagliflozine a été supérieure au placebo concernant la prévention pour le critère composite principal comprenant décès cardiovasculaire, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou consultation en urgence pour insuffisance cardiaque (HR 0,74 [IC à 95% 0,65 ; 0,85], $p < 0,0001$). L'effet a été observé tôt et s'est maintenu pendant toute la durée de l'étude (figure 3).

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

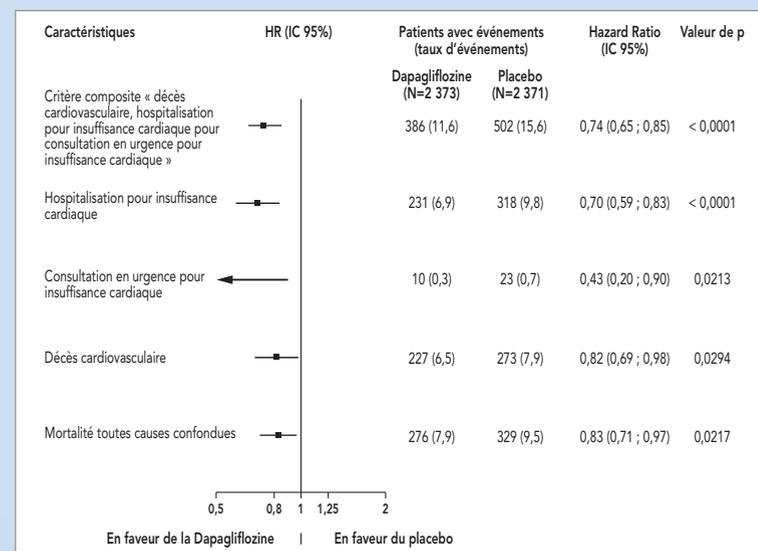


Une consultation en urgence pour insuffisance cardiaque a été définie comme une évaluation en urgence non prévue par un médecin, par exemple dans un service d'urgences, et nécessitant

un traitement pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (autre qu'une simple augmentation des diurétiques oraux). « Patients à risque » correspond au nombre de patients à risque au début de la période.

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

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



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

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

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

Les valeurs de p pour les composantes individuelles et pour la mortalité toutes causes confondues sont nominales.

La dapagliflozine a également réduit le nombre total d'événements de type hospitalisation pour insuffisance cardiaque (première ou récurrente) et décès cardiovasculaire ; il y a eu 567 événements dans le groupe dapagliflozine versus 742 événements dans le

groupe placebo (rapport des taux 0,75 [IC à 95 % 0,65 ; 0,88] ; $p = 0,0002$). Le bénéfice du traitement de la dapagliflozine a été observé chez les patients insuffisants cardiaques aussi bien avec un diabète de type 2 que sans diabète associé. La dapagliflozine a réduit le critère principal composite d'incidence des décès cardiovasculaire et d'aggravation de l'insuffisance cardiaque avec un HR de 0,75 (IC à 95% 0,63 ; 0,90) chez les patients diabétiques et 0,73 (IC à 95% 0,60 ; 0,88) chez les patients non diabétiques. Le bénéfice du traitement par la dapagliflozine versus placebo concernant le critère d'évaluation principal a également été cohérent dans les autres sous-groupes clés, constitués en fonction des traitements concomitants de l'insuffisance cardiaque, de la fonction rénale (DFGe), de l'âge, du sexe et de la région. **Résultat rapporté par les patients – symptômes d'insuffisance cardiaque :** L'effet du traitement par la dapagliflozine sur les symptômes d'insuffisance cardiaque a été évalué par le score total de symptômes au questionnaire KCCQ-TSS (Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire), qui quantifie la fréquence et la sévérité des symptômes d'insuffisance cardiaque, incluant la fatigue, les œdèmes périphériques, la dyspnée et l'orthopnée. Le score est compris entre 0 et 100, les scores plus élevés traduisant un meilleur état de santé. Le traitement par la dapagliflozine a procuré un bénéfice statistiquement significatif et cliniquement pertinent par rapport au placebo concernant les symptômes d'insuffisance cardiaque, mesuré par la variation du score KCCQ-TSS à 8 mois par rapport au score initial (win ratio 1,18 [IC à 95 % 1,11 ; 1,26] ; $p < 0,0001$). La fréquence des symptômes et le fardeau des symptômes ont tous deux contribué aux résultats. Le bénéfice observé a concerné à la fois l'amélioration des symptômes d'insuffisance cardiaque et la prévention de la détérioration des symptômes d'insuffisance cardiaque. Dans les analyses de patients répondeurs, la proportion de patients présentant une amélioration cliniquement significative du score KCCQ-TSS à 8 mois par rapport au score initial, définie comme une amélioration d'au moins 5 points, a été plus élevée dans le groupe dapagliflozine versus placebo. La proportion de patients avec une détérioration cliniquement significative, définie comme une détérioration d'au moins 5 points, a été plus faible dans le groupe dapagliflozine versus placebo. Les bénéfices observés avec la dapagliflozine ont persisté en cas d'application de valeurs seuil plus conservatrices pour définir une variation cliniquement significative plus importante (Tableau 10).

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

Variation à 8 mois par rapport au score initiale	Dapagliflozine 10 mg n ^a = 2 086	Placebo n ^a = 2 062	Odds ratio ^c (IC à 95%)	Valeur de p ^f
	n (%) améliorés ^b	n (%) améliorés ^b		
Amélioration				
≥ 5 points	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06 ; 1,22)	0,0002
≥ 10 points	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05 ; 1,22)	0,0018
≥ 15 points	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01 ; 1,19)	0,0300
Détérioration				
≥ 5 points	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78 ; 0,89)	< 0,0001
≥ 10 points	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79 ; 0,92)	< 0,0001

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

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

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

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

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

f Les valeurs de p sont nominales.

Néphropathie : Il y a eu peu d'événements du critère composite rénal (diminution confirmée prolongée du DFGe ≥ 50 %, IRT ou décès rénal) ; l'incidence a été de 1,2% dans le groupe dapagliflozine et de 1,6% dans le groupe placebo. **Population pédiatrique :** L'Agence Européenne des Médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la dapagliflozine pour le traitement du diabète de type 2 au sein d'un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique Posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique). L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études

réalisées avec la dapagliflozine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique (voir rubrique Posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Propriétés pharmacocinétiques: Absorption : La dapagliflozine est rapidement et bien absorbée après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales de dapagliflozine (C_{max}) sont généralement atteintes dans les 2 heures suivant la prise à jeun. Les moyennes géométriques des valeurs C_{max} et ASC_T à l'état d'équilibre avec une dose quotidienne de 10 mg de dapagliflozine ont été respectivement de 158 ng/mL et 628 ng/mL. La biodisponibilité orale absolue de la dapagliflozine après administration d'une dose de 10 mg atteint 78 %. L'administration avec un repas à forte teneur en graisses a réduit la valeur C_{max} de la dapagliflozine jusqu'à 50 % et prolonge la valeur T_{max} d'environ 1 heure, sans toutefois modifier l'ASC par rapport à une prise à jeun. Ces changements ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs. Forxiga peut donc être administré indifféremment au cours ou en dehors des repas. Distribution : La dapagliflozine est liée à environ 91 % aux protéines. La liaison protéique n'a pas été modifiée dans diverses conditions pathologiques (par exemple, insuffisance rénale ou hépatique). Le volume moyen de distribution de la dapagliflozine à l'état d'équilibre était de 118 litres. Biotransformation : La dapagliflozine est largement métabolisée, principalement sous forme de 3-O-glucuronide de dapagliflozine, un métabolite inactif. Le 3-O-glucuronide de dapagliflozine ou les autres métabolites ne contribuent pas aux effets hypoglycémiant. La formation du 3-O-glucuronide de dapagliflozine est médiée par l'UGT1A9, une enzyme présente dans le foie et les reins. Le métabolisme médié par le CYP était considéré comme une voie de clairance mineure chez l'homme. Élimination : La demi-vie plasmatique terminale moyenne ($t_{1/2}$) de la dapagliflozine est de 12,9 heures après la prise par voie orale d'une seule dose de dapagliflozine 10 mg chez les sujets sains. La clairance systémique totale moyenne de dapagliflozine administrée par voie intraveineuse est de 207 mL/min. La dapagliflozine et les métabolites associés sont principalement éliminés via l'excrétion urinaire, avec moins de 2 % de dapagliflozine sous sa forme inchangée. Après administration d'une dose de 50 mg de [^{14}C]-dapagliflozine, 96 % ont été retrouvés, 75 % dans l'urine et 21 % dans les selles. Dans les selles, 15 % environ de la dose est éliminée sous forme de molécule initiale. Linéarité : L'exposition à la dapagliflozine augmente proportionnellement à la dose allant de 0,1 à 500 mg. Des administrations quotidiennes répétées jusqu'à 24 semaines n'ont pas modifié sa pharmacocinétique dans le temps. Populations

spécifiques : Insuffisance rénale : A l'état d'équilibre (dose quotidienne unique de 20 mg de la dapagliflozine pendant 7 jours), les patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (déterminée par la clairance plasmatique du iohexol) présentaient une exposition systémique moyenne à la dapagliflozine supérieure de 32 %, 60 % et 87 %, respectivement, à celle des diabétiques de type 2 ayant une fonction rénale normale. L'excrétion urinaire du glucose à 24 heures à l'état d'équilibre dépendait fortement de la fonction rénale. Les patients atteints d'un diabète de type 2 et présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ont ainsi respectivement éliminé 85, 52, 18 et 11 g de glucose/jour. L'impact de l'hémodialyse sur l'exposition à la dapagliflozine n'est pas connu. Insuffisance hépatique : Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, (classe Child-Pugh A et B), les valeurs C_{max} et ASC moyennes de la dapagliflozine étaient respectivement supérieures de 12 % et 36 %, à celles des témoins appariés sains. Ces différences n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe Child-Pugh C), les valeurs C_{max} et ASC moyennes de la dapagliflozine étaient supérieures de 40 % et 67 %, respectivement, à celles des témoins sains. Sujets âgés (≥ 65 ans) : Aucune augmentation cliniquement significative de l'exposition en fonction de l'âge seul n'a été mise en évidence chez les patients jusqu'à 70 ans. Toutefois, une exposition accrue due à la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge peut être attendue. Il n'existe pas de données suffisantes pour conclure sur l'exposition des patients de plus de 70 ans. Population pédiatrique : La pharmacocinétique dans la population pédiatrique n'a pas été étudiée. Sexe : L'ASC_{ee} moyenne de la dapagliflozine chez les femmes est estimée supérieure de 22 % environ à celle des hommes. Origine ethnique : Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les patients d'origine caucasienne, d'origine afro-américaine ou d'origine asiatique en matière d'exposition systémique. Poids corporel : L'exposition à la dapagliflozine était diminuée par la prise de poids. En conséquence, les patients de faible poids peuvent avoir une exposition plus ou moins augmentée et les patients avec un poids élevé peuvent avoir une exposition plus ou moins diminuée. Toutefois, les différences d'exposition n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

Données de sécurité préclinique : Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. La dapagliflozine n'a pas

induit de tumeurs que ce soit chez les souris ou les rats à chacune des doses évaluées lors des études de carcinogénicité d'une durée de deux ans. Toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement : L'administration directe de dapagliflozine à de jeunes rats en période de sevrage et l'exposition indirecte en fin de gestation (périodes correspondant aux deuxième et troisième trimestres de grossesse en matière de maturation rénale humaine) et pendant l'allaitement sont chacune associées à une incidence et/ou une sévérité accrue des dilatations rénales pelviennes et tubulaires chez la descendance. Dans une étude de toxicité juvénile, de jeunes rats ont fait l'objet d'une administration directe de dapagliflozine entre le jour postnatal 21 et le jour postnatal 90. Des dilatations rénales pelviennes et tubulaires ont été rapportées à tous les niveaux de dose. L'exposition des petits à la plus faible dose testée était ≥ 15 fois la dose maximale recommandée chez l'homme. Ces résultats étaient associés à une augmentation dose-dépendante du poids des reins et à une hypertrophie macroscopique des reins observée à toutes les doses. Les dilatations rénales pelviennes et tubulaires constatées chez les jeunes animaux n'ont pas été totalement réversibles au cours de la période de récupération d'environ 1 mois. Lors d'une étude distincte du développement pré et postnatal, des rates ont été traitées à compter du jour 6 de gestation jusqu'au jour postnatal 21. Il en résulte que les petits ont été exposés indirectement *in utero* et tout au long de l'allaitement. (Une étude satellite a été menée pour évaluer l'exposition à la dapagliflozine dans le lait et chez les petits). Une incidence ou une sévérité accrue des dilatations rénales pelviennes chez les descendants adultes des mères traitées a été observée, mais uniquement à la plus forte dose testée (les expositions correspondantes des mères et des petits à la dapagliflozine étaient, respectivement, 1 415 fois et 137 fois supérieures aux valeurs obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme). La toxicité additionnelle pour les fonctions de développement était limitée à une perte de poids dose-dépendante chez les petits et n'a été observée qu'à des doses ≥ 15 mg/kg/jour. Elle était associée à une exposition ≥ 29 fois, par rapport aux valeurs obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme. La toxicité maternelle était uniquement évidente à la plus forte dose testée et se limitait à des pertes de poids et d'appétit temporaires. La dose sans effet nocif observé (NOEL) concernant la toxicité pour les fonctions de développement, autrement dit la plus faible dose testée, était associée à une exposition maternelle systémique environ 19 fois supérieure à la valeur obtenue à la dose maximale recommandée chez l'homme. Lors d'études complémentaires portant sur le développement embryo-fœtal chez les rats et les lapins, la dapagliflozine a été administrée selon des intervalles

coïncidant avec les phases majeures de l'organogénèse de chacune des espèces. Aucune des doses testées n'a induit de toxicité maternelle ou sur le développement chez les lapins. La plus forte dose testée était associée à une exposition systémique environ 1191 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'homme. Chez les rats, la dapagliflozine ne s'est révélée ni embryolétale ni tératogène à des expositions jusqu'à 1441 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme.

DONNEES PHARMACEUTIQUES :

Durée de conservation : 3 ans.

Précautions particulières de conservation : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Nature et contenu de l'emballage extérieur : Plaquette thermoformée alu/alu Présentations de 30 x 1 comprimés pelliculés dans des plaquettes thermoformées unitaires perforées.

Précautions particulières d'élimination : Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :

AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Suède.

EXPLOITANT : AstraZeneca Tour Carpe Diem 31 place des Corolles 92400 COURBEVOIE Tél : 01 41 29 40 00.

PRÉSENTATION ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION : ADMINISTRATIVE-CLASSIFICATION EN MATIÈRE DE DÉLIVRANCE :

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, endocrinologie - diabétologie - nutrition ou en médecine interne. Renouvellement non restreint. AMM EU/1/12/795/009 – CIP 34009 266 499 7 5 : 30 comprimés pelliculés dans des plaquettes thermoformées unitaires perforées. Prix : 38,29 euros. Agréé Coll. Remb. Séc.Soc à 30% **uniquement** dans les indications suivantes : « FORXIGA est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique : – en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiantes, parmi les antidiabétiques oraux disponibles ; – en bithérapie en association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiantes ; – en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés ; – en trithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiantes et à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés. »

Indication insuffisance cardiaque : Non remboursée et non agréée aux collectivités à la date du 08 décembre 2020 (dossier de

demande d'admission en cours).

DATE DE PREMIERE AUTORISATION :

Date de première autorisation : 12 novembre 2012. Date du dernier renouvellement : 28 août 2017. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu/>.

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :

08 décembre 2020 (notification ANSM) [FOR10 MLC 0221.1].



Références

1. HAS. Avis de la Commission de la Transparence FORXIGA®. 23 avril 2014.
2. HAS. Avis de la Commission de la Transparence FORXIGA®. 7 octobre 2015.
3. HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013.
4. Résumé des Caractéristiques du Produit FORXIGA®.
5. Bailey CJ et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2010;375:2223-33 (étude retenue dans l'AMM et le dossier de transparence).
6. Wiviott SD et al. The design and rationale for the dapagliflozin effect on cardiovascular events (DECLARE)-TIMI 58 trial. Am Heart J 2018 ; 200 : 83-89 (étude retenue dans l'AMM).
7. Wiviott SD et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. New Engl J Med 2019 ; 380 : 347-57 (étude retenue dans l'AMM).
8. Clinical Study report DECLARE tableau 14 p63.
9. Données issues du PSUR Nov 2019 FORXIGA®. Exposition à Octobre 2019.

Les informations recueillies vous concernant font l'objet d'un traitement destiné à AstraZeneca France, société appartenant au groupe AstraZeneca.

Les informations recueillies ont notamment pour finalité de nous permettre de gérer nos relations dans le cadre d'opérations promotionnelles ou non promotionnelles.

AstraZeneca a désigné un délégué à la protection des données (« DPO ») que vous pouvez contacter par courrier électronique à privacy@astrazeneca.com, en cas de questions.

Conformément à la réglementation relative à la protection des données personnelles, vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, de portabilité, d'effacement de vos données personnelles ou une limitation du traitement. Vous pouvez exercer les droits énoncés ci-dessous et vous opposer au traitement des données vous concernant et disposez du droit de retirer votre consentement à tout moment en vous adressant à : <http://subjectrequest.astrazeneca.com>

Pour de plus amples informations sur l'utilisation et la conservation de vos données à caractère personnel, nous vous invitons à prendre connaissance de la version complète de notre notice d'information relative à la protection des données personnelles disponible sur le site Internet suivant : <https://www.globalprivacy.astrazeneca.com/fr>

Les délégués médicaux AstraZeneca et Prestataires sont à la disposition des professionnels de santé pour leur présenter les règles de déontologie et pour répondre à leurs questions. Par ailleurs, AstraZeneca et ses prestataires s'engagent à respecter la Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments ainsi que son référentiel.

Pour tout retour d'information concernant la qualité de la Visite Médicale, contactez le laboratoire via l'adresse mail suivante : Reclamation-Qualite-VM@astrazeneca.com



forxiga[®]
(dapagliflozine) **10 mg**

Posologie⁴

1

comprimé
de 10 mg



1

fois/jour



Une expérience
de près de **8 millions**
de **patients-année**
dans le monde⁹



8 ans
de recul⁹

En cas d'association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline comme les sulfamides hypoglycémiant, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline comme les sulfamides hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.



Pour retrouver les avis de la Commission de la Transparence du Produit ainsi que les référentiels en lien avec la pathologie associée, consultez le site dédié : <http://documents.astrazeneca.fr>